2.7.3 臨床的有効性

小野薬品工業株式会社

目次

2.7.3.1 背景及び概観 5
2.7.3.1.1 試験デザイン 5
2.7.3.1.2 有効性評価項目及び解析方法 7
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 10
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 10
2.7.3.3.1 試験対象集団 10
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討 17
2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較 27
2.7.3.4 被験者ごとの治療継続期間、奏効時点、増悪時点、死亡時点及びデータカットオフ時点における治療継続状況（中央判定及び医師判定） 32
2.7.3.5 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 34
2.7.3.6 効果の持続、耐薬性 34
2.7.3.7 参考文献 34
2.7.3.8 付録 35
2.7.3.8.1 医師判定に基づく部分集団解析 35

表

表 2.7.3.1-1 有効性評価に用いた臨床試験の概要 5
表 2.7.3.3-1 被験者の内訳 11
表 2.7.3.3-2 治験の中止理由の内訳 11
表 2.7.3.3-3 人口統計学的及び他の基準値の特性 13
表 2.7.3.3-4 人口統計学的及び他の基準値の特性（要約統計量） 16
表 2.7.3.3-5 奏効率、最良総合効果、病勢コントロール率及び奏効期間（中央判定） 18
表 2.7.3.3-6 奏効率、最良総合効果、病勢コントロール率及び奏効期間（医師判定） 19
表 2.7.3.3-7 前治療歴の有無別の有効性結果（中央判定） 27
表 2.7.3.3-8 有効性の結果の要約（組織型別）（中央判定） 29
表 2.7.3.8-1 前治療歴の有無別の有効性結果（医師判定） 35
表 2.7.3.8-2 有効性の結果の要約（組織型別）（医師判定） 36

図

図 2.7.3.1-1　医師主導日本第II相試験（KCTR-D014 試験）の試験デザインの概略 7
図 2.7.3.3-1　無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線 20
図 2.7.3.3-2　全生存期間 21
図 2.7.3.3-3　標的病変の腫瘍径和の変化率の推移 22
図 2.7.3.3-4　標的病変の腫瘍径和の最大変化率 23
図 2.7.3.3-5　奏効期間の Kaplan-Meier 曲線 24
図 2.7.3.3-6　奏効に至るまでの期間の Kaplan-Meier 曲線 26
図 2.7.3.3-7　前治療歴の有無別の標的病変の腫瘍径和の最大変化率（中央判定） 28
図 2.7.3.3-8　標的病変の腫瘍径和（中央判定）の最大変化率 30
図 2.7.3.3-9　標的病変の腫瘍径和（中央判定）の変化率の推移 31
図 2.7.3.4-1　被験者ごとの治療継続期間、奏効時点、増悪時点、死亡時点及びデータカットオフ時点における治療継続状況 33
図 2.7.3.8-1　前治療歴の有無別の標的病変の腫瘍径和の最大変化率（医師判定） 35
図 2.7.3.8-2　標的病変の腫瘍径和（医師判定）の最大変化率 37
図 2.7.3.8-3　標的病変の腫瘍径和（医師判定）の変化率の推移 38

用語及び略号一覧

用語及び略号	英語	日本語
CI	Confidence interval	信頼区間
CR	Complete response	完全奏効
CT	Computed tomography	コンピュータ断層撮影
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸がん臨床研究グループ
FAS	Full analysis set	－
iRECIST	immune Response evaluation criteria in solid tumors	免疫療法を評価するための固形がんにおける効果判定基準
NE	Not evaluable	評価不能
PD	Progressive disease	進行
PD-L1	Programmed cell death-ligand 1	－
PR	Partial response	部分奏効
PS	Performance status	－
Q4W	Quaque 4 weeks	4 週間間隔
RECIST	Response evaluation criteria in solid tumours	固形がんの治療効果判定基準
SD	Stable disease	安定
WHO	World Health Organization	世界保健機関

2.7.3 臨床的有効性
ニボルマブ（上皮系皮膚悪性腫瘍）

2.7.3.1 背景及び概観

上皮系皮膚悪性腫瘍に対するニボルマブ（遺伝子組換え）（以下、ニボルマブ）の有効性は、上皮系皮膚悪性腫瘍患者を対象とした医師主導日本第Ⅱ相試験（KCTR-D014 試験、以下 D014 試験）の結果に基づき評価した。D014 試験の概要を表 2.7.3.1-1 に示した。

表 2.7.3.1-1 有効性評価に用いた臨床試験の概要

試験の種類 試験番号 （評価／参考）	対象患者	試験 デザイン	用法・用量 投与期間	有効性 評価対象者数	データ カットオフ日
医師主導 日本第Ⅱ相試験 KCTR-D014 （評価資料）	上皮系皮膚悪性腫瘍患者	非盲検 非対照	ニボルマブ 480 mg、Q4W、静脈内投与 最長 2 年間	31 例	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

Q4W：4 週間間隔

2.7.3.1.1 試験デザイン

D014 試験の試験デザインの概略を図 2.7.3.1-1 に示した。

D014 試験の対象は、組織診により進行又は再発の上皮系皮膚悪性腫瘍であることが確認され、かつ外科治療及び放射線治療で根治不能な患者とされた。「WHO Classification of Skin Tumours」の分類（以下、WHO 分類）[1] において、皮膚の上皮系腫瘍（リンパ腫を除く）は有棘細胞がん、基底細胞がん、乳房外パジェット病、皮膚付属器がん（汗腺がん、脂腺がん及び毛包がんなど）並びにメルケル細胞がんに系統別分類されている。このうち、メルケル細胞がんは、真皮表皮接合部に発生する侵攻性の神経内分泌がんであり[2]、WHO 分類では皮膚原発神経内分泌がんとも定義されているが、医薬品[redacted]相談（オーファン以外）での医薬品医療機器総合機構の助言［2.5.1.5］を踏まえて、[redacted]とされた。

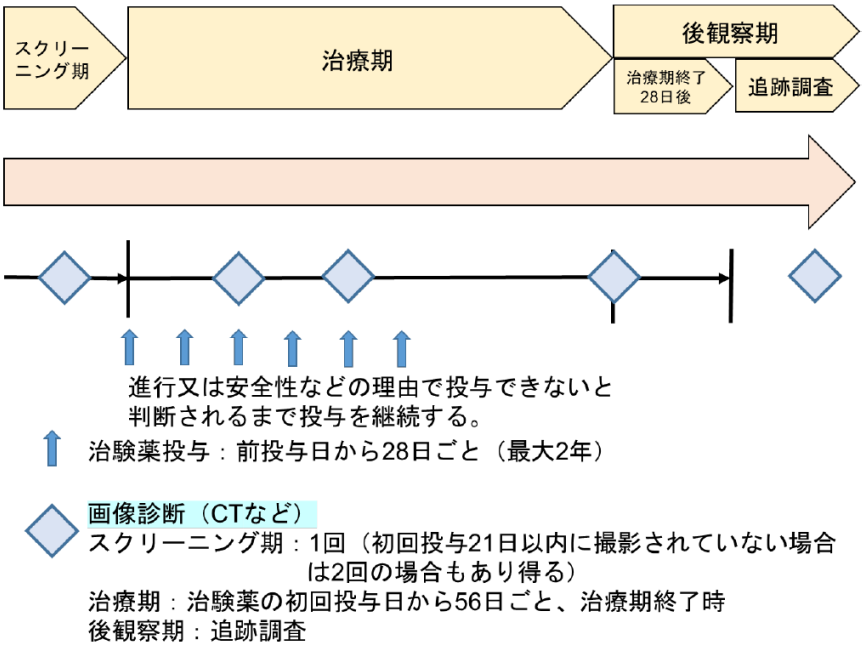
上皮系皮膚悪性腫瘍に対する標準治療は確立されていないこと、対象疾患の重篤性及び希少性、並びに被験者に対する倫理面を考慮し、D014 試験では対照群は設定されず、非盲検非対照のデザインで実施された。期待奏効率は、上皮系皮膚悪性腫瘍全体に対する治療成績として参考となるデータがなかったため、臨床的に有用と判断される値として 25%に設定された。また、上皮系皮膚悪性腫瘍に対する標準治療が存在しないことを踏まえると、比較対照としてプラセボ群が想定されるため、閾値奏効率は 5%に設定された。上皮系皮膚悪性腫瘍全体で期待奏効率 25%、閾値奏効率 5%、有意水準両側 5%の条件の下、検出力を 80%以上とすると、26 例が必要評価対象例数となる。D014 試験では脱落例を加味して、目標組入れ症例数は 30 例と設定された。

D014 試験はスクリーニング期、治療期及び後観察期からなり、治療期は 4 週間を 1 サイクルとして、各サイクルの 1 日目にニボルマブ 480 mg を 30 分以上かけて静脈内投与された。ニボルマブの投与は、進行（PD）、許容できない毒性の発現など、被験薬の投与中止に関する基準［5.3.5.2-1　9.4.5］に該当すると判断されるまで、最長 2 年間継続することとされた。

治験実施計画書に規定された評価時点で、標的病変の画像撮影（コンピュータ断層撮影［CT］など）が実施され、治験担当医師により固形がんの治療効果判定基準（RECIST）1.1 版の日本語訳（日本臨床腫瘍研究グループ［JCOG］版）に準じた画像診断が行われた（以下、医師判定）。治験期間中に撮影された CT などの画像データは画像中央解析機関へ提出され、独立した中央判定（以下、中央判定）でも RECIST 1.1 版に準じて判定された。画像診断は、スクリーニング期（本治験への登録前 14 日以内の結果）、治療期のサイクル 1（被験薬初回投与日）、それ以降 56 日ごと及び治療期終了時（中止時）並びに後観察期に行われた。後観察期における標的病変の画像撮影は、上皮系皮膚悪性腫瘍に対する後治療の開始又は PD が確認されるまでのいずれか早い日までの間、通常診療の範囲（目安は 56 日間ごと）で実施することとされた。

D014 試験の主な選択基準及び除外基準を［表 2.7.6.1-1］に、詳細を［5.3.5.2-1　9.3.1 及び 9.3.2］に示した。

図 2.7.3.1-1　医師主導日本第Ⅱ相試験（KCTR-D014 試験）の試験デザインの概略



2.7.3.1.2　　有効性評価項目及び解析方法

1）　有効性評価項目

D014 試験の有効性の主たる解析対象集団は full analysis set（FAS）とし、以下の評価項目について検討した。FAS は、D014 試験に登録され、被験薬を 1 回以上投与された被験者集団から、治験実施計画書からの重大な逸脱（同意未取得、契約期間外の登録等）があった被験者を除いた集団と定義された。

	評価項目
主要評価項目	奏効率（中央判定）
副次評価項目	奏効率（医師判定）、病勢コントロール率*、最良総合効果*、無増悪生存期間*、全生存期間、標的病変の腫瘍径和の変化率及び最大変化率*、奏効期間*、奏効に至るまでの期間*
探索的評価項目	iRECIST による奏効率（医師判定）

*：中央判定及び医師判定

2）　有効性評価項目の評価方法及び統計的手法

D014 試験の有効性評価項目の評価方法及び統計的手法を以下に示す。

奏効率及び病勢コントロール率は最良総合効果を基に算出された。最良総合効果は D014 試験を終了するまでに判定された個々の被験者における最も良好な総合効果とされた。最良総合効果のカテゴリーごとに頻度、割合及び Clopper-Pearson 法による割合の 95%信頼区間（CI）が算出された。最良総合効果の評価の詳細は［5.3.5.2-1　4.2.2］に示した。

完全奏効（CR）及び部分奏効（PR）は 4 週（28 日）以上の間隔を経て連続した評価を必要とすることとされた。また、上皮系皮膚悪性腫瘍に対する後治療の開始後又は追跡調査終了後の総合効果、及び PD と判定された後の総合効果は最良総合効果の判定に用いないこととされた。なお、本治験において最良総合効果を安定（SD）と判定する場合、初回投与日から 57 日目以降の判定まで総合効果が PD ではなく、かつ SD 以上の評価が 1 回以上得られた場合とされた。なお、投与開始前の画像判定の結果、標的病変なしとされた被験者の最良総合効果は、評価不能（NE）とされた。

（1） 奏効率

奏効率は、最良総合効果が CR 又は PR と判定された被験者数の、FAS に採用された被験者数に対する割合とされた。

奏効率の 95% CI は Clopper-Pearson 法により算出され、その下限が、あらかじめ設定された閾値奏効率（5%）を上回るかどうかによって、帰無仮説の棄却を判定することとされた。

（2） 病勢コントロール率

病勢コントロール率は、最良総合効果が CR、PR 又は SD と判定された被験者数の、FAS に採用された被験者数に対する割合とされた。

病勢コントロール率の 95% CI は Clopper-Pearson 法により算出された。

（3） 無増悪生存期間

無増悪生存期間は、PD 判定若しくは PD 判定以前における死亡をイベントとして、観察開始日（D014 試験への本登録後、最初にニボルマブを投与した日）からイベント発生日までの期間とされた。ただし、イベントが発生することなく最終観察日（試験終了日）に到達した場合や、イベント発生前に被験者が D014 試験から脱落した場合には、最後の CT 画像が撮られた日までを無増悪生存期間とし、打切りとして処理された。

Kaplan-Meier 法により、無増悪生存期間の中央値、及び各時点の無増悪生存割合が推定された。無増悪生存期間（中央値）の両側 95% CI は Brookmeyer and Crowley の方法を用いて算出された。さらに、Greenwood の公式を用いて累積無増悪生存割合の両側 95% CI が算出され、Kaplan-Meier 曲線に示された。

（4） 全生存期間

全生存期間は、あらゆる死亡をイベントとして、観察開始日（D014 試験への本登録後、最初にニボルマブを投与した日）からイベント発生日までの期間とされた。ただし、イベントが発生せずに最終観察日（試験終了日）に到達した場合や、イベント発生前に被験者が D014 試験から脱落した場合は、最後の生存確認がとられた日までを生存期間とし、打切りとして処理された。

Kaplan-Meier 法により、全生存期間の中央値、及び各時点の全生存割合が推定された。全生存期間（中央値）の両側 95% CI は Brookmeyer and Crowley の方法を用いて算出された。さらに、Greenwood の公式を用いて累積全生存割合の両側 95% CI が算出され、Kaplan-Meier 曲線に示された。

（5） 標的病変の腫瘍径和の変化率及び最大変化率

標的病変の腫瘍径和の変化率は、ベースライン後から最終観察日（試験終了日）までの期間における評価時点ごとの標的病変の腫瘍径和のベースラインからの変化率を算出し、spider plot で図示された。

また、標的病変の腫瘍径和の最大変化率は、ベースライン後から最終観察日（試験終了日）までの期間における標的病変の腫瘍径和のベースラインからの変化率のうち、最も縮小した値とされ、waterfall plot で図示された。

なお、中央判定の標的病変の腫瘍径和において、Adjudicator の指定がある場合は、指定された Reviewer の計測値が用いられ、Adjudicator の指定がない場合は、2 名の Reviewer の計測値の平均値が用いられた。

（6） 奏効期間

奏効期間は、CR 又は PR と判定された日を起点として、最初の増悪（PD 判定）又は死亡が確認されるまでの期間とされた。増悪又は死亡が確認（イベント発生）されることなく最終観察日（試験終了日）に到達した場合若しくはイベント発生前に被験者が D014 試験から脱落した場合には、最後に奏効が確認された日又は最後の CT 画像が撮られた日を観察終了日とし、打切りとして処理された。

Kaplan-Meier 法により、奏効期間の中央値、及び各時点の累積非イベント割合（CR 又は PR 判定が継続している被験者の割合）が推定された。奏効期間（中央値）の両側 95% CI は Brookmeyer and Crowley の方法を用いて算出された。さらに、Greenwood の公式を用いて累積非イベント割合の両側 95% CI が算出され、Kaplan-Meier 曲線に示された。

（7） 奏効に至るまでの期間

奏効に至るまでの期間は、観察開始日（D014 試験への本登録後、最初にニボルマブを投与した日）から、最初の奏効（CR 判定又は PR 判定）が確認されるまでの期間とされた。奏効が確認（イベント発生）されることなく最終観察日（試験終了日）に到達した場合若しくはイベント発生前に被験者が試験から脱落した場合には、奏効に至っていないことが最後に確認された日を観察終了日とし、打切りとして処理された。

Kaplan-Meier 法により、奏効に至るまでの期間の中央値、及び各時点での累積奏効割合が推定された。奏効に至るまでの期間（中央値）の両側 95% CI は Brookmeyer and Crowley の方法を用いて算出された。さらに、Greenwood の公式を用いて累積奏効割合の両側 95% CI が算出され、Kaplan-Meier 曲線に示された。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

D014 試験の有効性の結果の要約は［2.5.4.3.1］に示した。

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.3.1 試験対象集団

1） 被験者の内訳及び解析対象集団

D014 試験の被験者の内訳を表 2.7.3.3-1 に示した。D014 試験に登録された被験者は 33 例であり、31 例の被験者にニボルマブが投与された。ニボルマブが投与された 31 例の全ての被験者を safety set（SAF）及び FAS に採用した。2.7.3 では特に断りのない限り、有効性の解析対象集団である FAS での解析結果を示した。

治験の中止理由の内訳を表 2.7.3.3-2 に示した。データカットオフ時点で 15 例（48.4%）の被験者が治験を中止しており、治験の中止理由として最も多かったのは「病勢進行」が 13/15 例（86.7%）であった。なお、登録時の医師判定で測定可能病変ありと判断されたものの、中央判定で測定可能病変なしと判定された被験者が 1 例認められた。

表 2.7.3.3-1　被験者の内訳

項目	除外項目	症例数
同意取得例		33
登録例		33
	治験薬未投与	2
SAF		31
	同意未取得	0
	契約期間外の登録	0
	重大な適格基準違反［選択基準2）及び3)、除外基準4)］	0
FAS		31
	選択基準違反	0
	除外基準違反	0
	併用禁止薬違反	0
	併用禁止療法違反	0
腫瘍評価		31
(一回以上受けた症例)	中央判定*1	31
	医師判定*2	31

*1：画像中央判定委員会による判定、*2：実施医療機関の医師による判定

出典［5.3.5.2-1（D014 試験　表 10-1）］

選択基準 2)：外科治療及び放射線治療で根治不能であり、組織診により進行又は再発の上皮系皮膚悪性腫瘍であることが確認された患者

選択基準 3)：本治験への登録前 14 日以内の画像診断において、RECIST 1.1 版に定義される測定可能病変を一つ以上有する（原発巣を除く）患者（測定可能病変に対する放射線療法を受けた患者は、放射線療法施行後の臨床的所見又は画像診断において進行が確認された患者）

除外基準 4)：重複がんを有する患者（完全切除された基底細胞がん、上皮内がん、粘膜内がん又は表在性膀胱がん、あるいは同意取得前 5 年以上再発が認められない他のがんを有する患者は登録可能とする）

表 2.7.3.3-2　治験の中止理由の内訳

解析対象集団：登録例

中止基準	全症例	頻度	割合(%)
3) 治験薬との因果関係の有無に関わらず、有害事象発現のため治験の継続が困難と治験責任医師又は治験分担医師が判断した場合	15	1	6.7
4) 病勢進行により治験の継続が適当でないと治験責任医師又は治験分担医師が判断した場合	15	13	86.7
6) その他、治験の継続が適当でないと治験責任医師又は治験分担医師が判断した場合	15	1	6.7

出典［5.3.5.2-1（D014 試験　14.1 項番 3）］

2）　患者背景、人口統計学的変数及び他の基準値の特性

D014 試験の人口統計学的及び他の基準値の特性及び要約統計量を、それぞれ表 2.7.3.3-3 及び表 2.7.3.3-4 に示した。FAS の 31 例について、年齢（同意取得時）の中央値は 70.0 歳であり、男性が 21 例（67.7%）であった。診断名（組織型）別の被験者数は、有棘細胞がんが 20 例（64.5%）、乳房外パジェット病が 4 例（12.9%）、エクリン汗孔がんが 3 例（9.7%）、

基底細胞がんが 2 例（6.5%）、並びに汗腺がん及び皮膚粘液がんが各 1 例（3.2%）であった。メルケル細胞がんは登録されなかった。主な原発部位は下肢が 11 例（35.5%）、陰部・肛門周囲皮膚が 6 例（19.4%）、頭頸部が 4 例（12.9%）であった。化学療法未治療例は 24 例（77.4%）、既治療例は 7 例（22.6%）であった。ベースライン時の米国東海岸がん臨床研究グループ（ECOG）performance status（PS）は 0 が 21 例（67.7%）、1 が 10 例（32.3%）であった。登録時の病期分類はIV期が 28 例（90.3%）、III期が 2 例（6.5%）、IIIb 期が 1 例（3.2%）であった。なお、本試験において programmed cell death-ligand 1（PD-L1）発現の測定は実施されなかった。

化学療法既治療例及び未治療例別の患者背景について、いずれも母集団が少ないため、集団間の差異について言及することは困難であるが、化学療法既治療例では未治療例と比べ、女性の割合、原疾患に対する治療回数が多い被験者の割合及び ECOG PS が 1 の被験者の割合がやや高いことを除いては、おおむね類似していた。

表 2.7.3.3-3　人口統計学的及び他の基準値の特性

解析対象集団：FAS

項目名	水準	抗がん剤治療歴				全体	
		あり		なし			
		頻度	割合	頻度	割合	頻度	割合
性別	男性	3	42.9	18	75.0	21	67.7
	女性	4	57.1	6	25.0	10	32.3
	Total	7	100.0	24	100.0	31	100.0
年齢	65歳未満	2	28.6	9	37.5	11	35.5
	65歳以上	5	71.4	15	62.5	20	64.5
	Total	7	100.0	24	100.0	31	100.0
既往歴	あり	2	28.6	13	54.2	15	48.4
	なし	5	71.4	11	45.8	16	51.6
	Total	7	100.0	24	100.0	31	100.0
合併症	あり	7	100.0	24	100.0	31	100.0
	なし	0		0		0	
	Total	7	100.0	24	100.0	31	100.0
診断名	有棘細胞癌	4	57.1	16	66.7	20	64.5
	基底細胞癌	0		2	8.3	2	6.5
	乳房外パジェット病	2	28.6	2	8.3	4	12.9
	毛母癌	0		0		0	
	悪性増殖性外毛根鞘腫瘍	0		0		0	
	悪性外毛根鞘腫	0		0		0	
	脂腺癌	0		0		0	
	汗腺癌	0		1	4.2	1	3.2
	悪性円柱腫	0		0		0	
	エクリン汗孔癌	1	14.3	2	8.3	3	9.7
	腺様嚢胞癌	0		0		0	
	皮膚粘液癌	0		1	4.2	1	3.2
	悪性らせん腫	0		0		0	
	悪性結節性汗腺腫	0		0		0	
	悪性軟骨様汗管腫	0		0		0	
	侵襲性指状乳頭状腺癌	0		0		0	
	乳頭状汗管嚢胞腺癌	0		0		0	
	乳頭状汗管癌	0		0		0	
	微小嚢胞付属器癌	0		0		0	
	汗管腫様癌	0		0		0	
	メルケル細胞癌	0		0		0	
	ボウエン病	0		0		0	
	その他	0		0		0	
	Total	7	100.0	24	100.0	31	100.0
原発部位①	頭頸部	1	14.3	3	12.5	4	12.9
	胸部	0		2	8.3	2	6.5
	上肢	0		1	4.2	1	3.2
	腹部	0		1	4.2	1	3.2
	腰部	0		0		0	
	臀部	0		3	12.5	3	9.7
	下肢	3	42.9	8	33.3	11	35.5
	陰部・肛門周囲皮膚	2	28.6	4	16.7	6	19.4
	その他	1	14.3	2	8.3	3	9.7
	Total	7	100.0	24	100.0	31	100.0
原発部位②	露光部	2	28.6	6	25.0	8	25.8
	非露光部	5	71.4	18	75.0	23	74.2
	Total	7	100.0	24	100.0	31	100.0
がんの手術歴	あり	4	57.1	21	87.5	25	80.6
	なし	3	42.9	3	12.5	6	19.4
	Total	7	100.0	24	100.0	31	100.0

表 2.7.3.3-3　人口統計学的及び他の基準値の特性（続き）

項目名	水準	抗がん剤治療歴				全体	
		あり		なし			
		頻度	割合	頻度	割合	頻度	割合
放射線治療歴	あり	5	71.4	9	37.5	14	45.2
	なし	2	28.6	15	62.5	17	54.8
	Total	7	100.0	24	100.0	31	100.0
抗がん剤治療歴	あり	7	100.0	0		7	22.6
	なし	0		24	100.0	24	77.4
	Total	7	100.0	24	100.0	31	100.0
がんの治療回数	0	0		24	100.0	24	77.4
	1	2	28.6	0		2	6.5
	2	4	57.1	0		4	12.9
	3以上	1	14.3	0		1	3.2
	Total	7	100.0	24	100.0	31	100.0
有棘細胞癌の治療回数	0	0		16	100.0	16	80.0
	1	1	25.0	0		1	5.0
	2	2	50.0	0		2	10.0
	3以上	1	25.0	0		1	5.0
	Total	4	100.0	16	100.0	20	100.0
基底細胞癌の治療回数	0	0		2	100.0	2	100.0
	1	0		0		0	
	2	0		0		0	
	3以上	0		0		0	
	Total	0		2	100.0	2	100.0
乳房外パジェット病の治療回数	0	0		2	100.0	2	50.0
	1	1	50.0	0		1	25.0
	2	1	50.0	0		1	25.0
	3以上	0		0		0	
	Total	2	100.0	2	100.0	4	100.0
汗腺癌の治療回数	0	0		1	100.0	1	100.0
	1	0		0		0	
	2	0		0		0	
	3以上	0		0		0	
	Total	0		1	100.0	1	100.0
エクリン汗孔癌の治療回数	0	0		2	100.0	2	66.7
	1	0		0		0	
	2	1	100.0	0		1	33.3
	3以上	0		0		0	
	Total	1	100.0	2	100.0	3	100.0
皮膚粘液癌の治療回数	0	0		1	100.0	1	100.0
	1	0		0		0	
	2	0		0		0	
	3以上	0		0		0	
	Total	0		1	100.0	1	100.0
ECOG PS	0	3	42.9	18	75.0	21	67.7
	1	4	57.1	6	25.0	10	32.3
	2	0		0		0	
	3	0		0		0	
	4	0		0		0	
	Total	7	100.0	24	100.0	31	100.0
TMN分類(登録時) T	TX	1	14.3	1	4.2	2	6.5
	T1	0		2	8.3	2	6.5
	T2	5	71.4	11	45.8	16	51.6
	T3	1	14.3	9	37.5	10	32.3
	T4	0		1	4.2	1	3.2
	Total	7	100.0	24	100.0	31	100.0

表 2.7.3.3-3　人口統計学的及び他の基準値の特性（続き）

項目名	水準	抗がん剤治療歴				全体	
		あり		なし			
		頻度	割合	頻度	割合	頻度	割合
TMN分類(登録時) N	NX	0		0		0	
	N0	0		4	16.7	4	12.9
	N1	2	28.6	6	25.0	8	25.8
	N2	4	57.1	12	50.0	16	51.6
	N3	1	14.3	2	8.3	3	9.7
	Total	7	100.0	24	100.0	31	100.0
TMN分類(登録時) M	MX	0		0		0	
	M0	1	14.3	6	25.0	7	22.6
	M1	6	85.7	18	75.0	24	77.4
	M1a	0		0		0	
	M1b	0		0		0	
	M1c	0		0		0	
	Total	7	100.0	24	100.0	31	100.0
病期(ステージ)分類(登録時)	0期	0		0		0	
	Ⅰ期	0		0		0	
	Ⅱ期	0		0		0	
	ⅡA期	0		0		0	
	ⅡB期	0		0		0	
	Ⅲ期	0		2	8.3	2	6.5
	Ⅲa期	0		0		0	
	Ⅲb期	1	14.3	0		1	3.2
	Ⅳ期	6	85.7	22	91.7	28	90.3
	Total	7	100.0	24	100.0	31	100.0

表 2.7.3.3-4　人口統計学的及び他の基準値の特性（要約統計量）

解析対象集団：FAS

項目名	要約統計量	抗がん剤治療歴		全体
		あり	なし	
年齢(同意取得時)	n	7	24	31
	平均	67.1	66.1	66.3
	標準偏差	12.2	13.4	13.0
	最小値	42	27	27
	中央値	71.0	68.0	70.0
	最大値	79	83	83
	95%信頼区間下限	55.9	60.4	61.6
	95%信頼区間上限	78.4	71.7	71.1
身長(cm)	n	7	24	31
	平均	160.49	164.36	163.49
	標準偏差	8.75	9.12	9.05
	最小値	144.6	143.3	143.3
	中央値	164.30	165.60	165.50
	最大値	169.2	179.0	179.0
	95%信頼区間下限	152.39	160.51	160.17
	95%信頼区間上限	168.58	168.21	166.80
体重(kg)	n	7	24	31
	平均	59.81	65.57	64.27
	標準偏差	11.45	14.31	13.76
	最小値	48.0	41.4	41.4
	中央値	60.40	65.15	64.00
	最大値	78.0	93.6	93.6
	95%信頼区間下限	49.22	59.52	59.22
	95%信頼区間上限	70.41	71.61	69.31

3)　主たる有効性の評価対象となった試験対象集団と市販後に使用が予想される患者集団との差異

日本における上皮系皮膚悪性腫瘍の組織型及びその割合は、各組織型の総患者数などを参考にすると有棘細胞がんが 51.7%、乳房外パジェット病が 29.3%及びその他の上皮系皮膚悪性腫瘍が 19.0%と推定される［2.5.4.2］。D014 試験に登録された組織型別の被験者割合は、有棘細胞がんが 64.5%、乳房外パジェット病が 12.9%及びその他の上皮系皮膚悪性腫瘍が 22.6%であり、疫学情報と比べて数値上有棘細胞がんが多く、乳房外パジェット病が少ない結果であったが、組入れられた組織型別の被験者割合はおおむね疫学情報と一致していた。以上より、D014 試験に登録された被験者は日本における上皮系皮膚悪性腫瘍の組織型割合と類似しており、市販後に使用が予想される患者集団との間に大きな差異はないと考えた。

また、D014 試験の選択基準及び除外基準［5.3.5.2-1　9.3.1 及び 9.3.2］を踏まえると、ニボルマブの投与対象外の患者として、「外科治療及び放射線治療で根治可能な患者」、「他の抗体製剤に対する高度の過敏反応の合併又は既往を有する患者」、「自己免疫疾患の合併又は慢性的若しくは再発性の自己免疫疾患の既往を有する患者（ホルモン補充療法により対

処可能な甲状腺機能低下又は全身療法を必要としない皮膚疾患［白斑、乾癬、脱毛症など］を合併している患者は登録可能）」などが該当する。以上を踏まえ、これらの患者に対して市販後にニボルマブが投与されることがないよう、適宜、添付文書等の資材により注意喚起する。

一方、D014 試験では、汗腺がん、エクリン汗孔がん及び皮膚粘液がんを除く組織型の皮膚付属器がん患者、並びにメルケル細胞がん患者も組入れ対象としていたが、登録されなかった。ただし、［2.5.4.4.2　1）］で示したように、皮膚付属器がんにおいて、PD-L1 が高発現していること並びに腫瘍遺伝子変異量が高値を示す患者割合が、ニボルマブの有効性が認められている複数のがん腫（悪性黒色腫、非小細胞肺がん、頭頸部がん等）と同等以上であることが報告されているなど、ニボルマブの上皮系皮膚悪性腫瘍に対する有効性が期待される。なお、メルケル細胞がんでは同種の作用機序をもつアベルマブが保険適用されている。

また、D014 試験に組入れられた被験者は全体集団で 31 例であり、ニボルマブが投与された各組織型の被験者数は 1 例から 20 例と限られており、引き続き製造販売後調査で安全性情報に加えて有効性情報も収集する必要があると考える。

2.7.3.3.2　　全有効性試験の結果の比較検討

1）　主要評価項目（奏効率［中央判定］）

中央判定による奏効率、最良総合効果及び病勢コントロール率を表 2.7.3.3-5 に示した。

奏効率（中央判定）は 19.4%（95% CI［7.5, 37.5］）であり、95% CI の下限値は、閾値奏効率 5%を上回った。

最良総合効果（中央判定）は、FAS の 31 例中 CR が 0 例（0%）、PR が 6 例（19.4%）、SD が 11 例（35.5%）、PD が 9 例（29.0%）及び NE が 5 例（16.1%）であった。

表 2.7.3.3-5　奏効率、最良総合効果、病勢コントロール率及び奏効期間（中央判定）
解析対象集団：FAS

	全体
N	31
最良総合効果（中央判定）	
CR	0
PR	6 (19.4)
SD	11 (35.5)
PD	9 (29.0)
NE	5 (16.1)
奏効率（中央判定）[95%CI]	19.4 [7.5, 37.5]
病勢制御率（中央判定）[95%CI]	54.8 [36.0, 72.7]
奏効期間（月）中央値（中央判定）[95%CI]	7.75 [3.71, -]

病勢制御率は病勢コントロール率と同義である。

2）　副次評価項目

（1）　奏効率（医師判定）

医師判定による奏効率、最良総合効果及び病勢コントロール率を表 2.7.3.3-6 に示した。

奏効率（医師判定）は 25.8%（95% CI［11.9, 44.6］）であった。

最良総合効果（医師判定）は、FAS の 31 例のうち CR が 4 例（12.9%）、PR が 4 例（12.9%）、SD が 12 例（38.7%）、PD が 10 例（32.3%）及び NE が 1 例（3.2%）であった。

表 2.7.3.3-6　奏効率、最良総合効果、病勢コントロール率及び奏効期間（医師判定）
解析対象集団：FAS

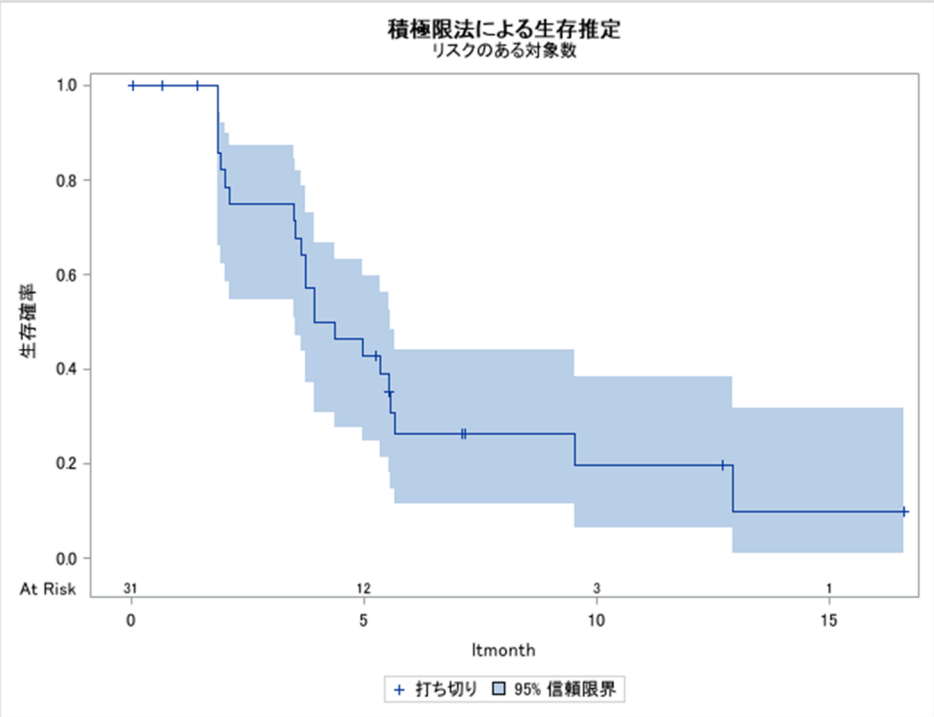
	全体
N	31
最良総合効果（施設判定）	
CR	4 (12.9)
PR	4 (12.9)
SD	12 (38.7)
PD	10 (32.3)
NE	1 (3.2)
奏効率（施設判定）[95%CI]	25.8 [11.9, 44.6]
病勢制御率（施設判定）[95%CI]	64.5 [45.4, 80.8]
奏効期間（月）中央値（施設判定）[95%CI]	- [5.49, -]

（2）　無増悪生存期間（中央判定及び医師判定）

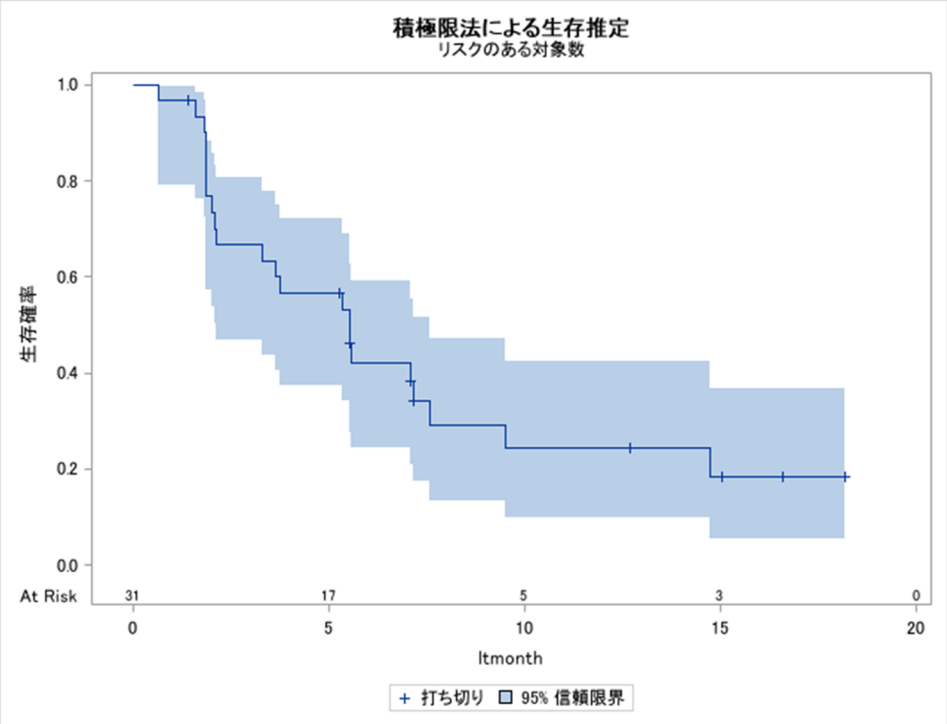
無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.3-1 に示した。Kaplan-Meier 法を用いて推定した無増悪生存期間（中央判定）の中央値は 4.16 カ月（95% CI［3.52, 5.55］）であった。無増悪生存期間（医師判定）の中央値は 5.52 カ月（95% CI［2.14, 7.59］）であった。

図 2.7.3.3-1　無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線
解析対象集団：FAS

中央判定



医師判定

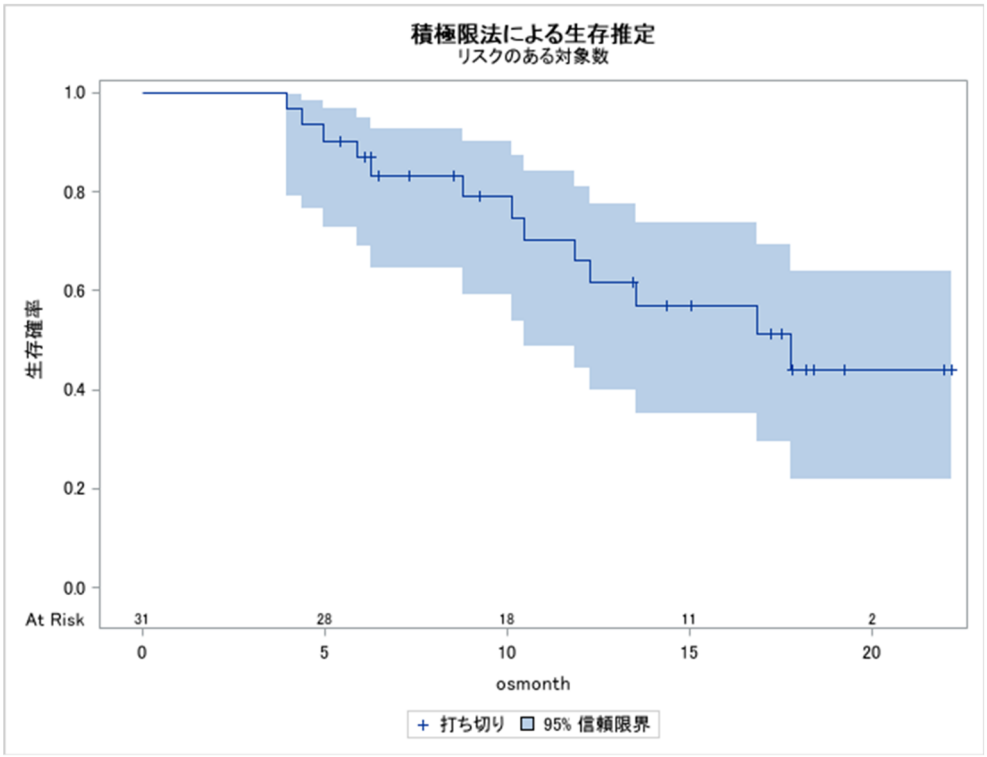


出典［5.3.5.2-1（D014 試験　図 11-1）］

（3） 全生存期間

全生存期間の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.3-2 に示した。Kaplan-Meier 法を用いて推定した全生存期間の中央値は 17.77 カ月（95% CI［10.48, -］）であった。

図 2.7.3.3-2 全生存期間
解析対象集団：FAS



出典［5.3.5.2-1（D014 試験 図 11-2）］

（4） 病勢コントロール率（中央判定及び医師判定）

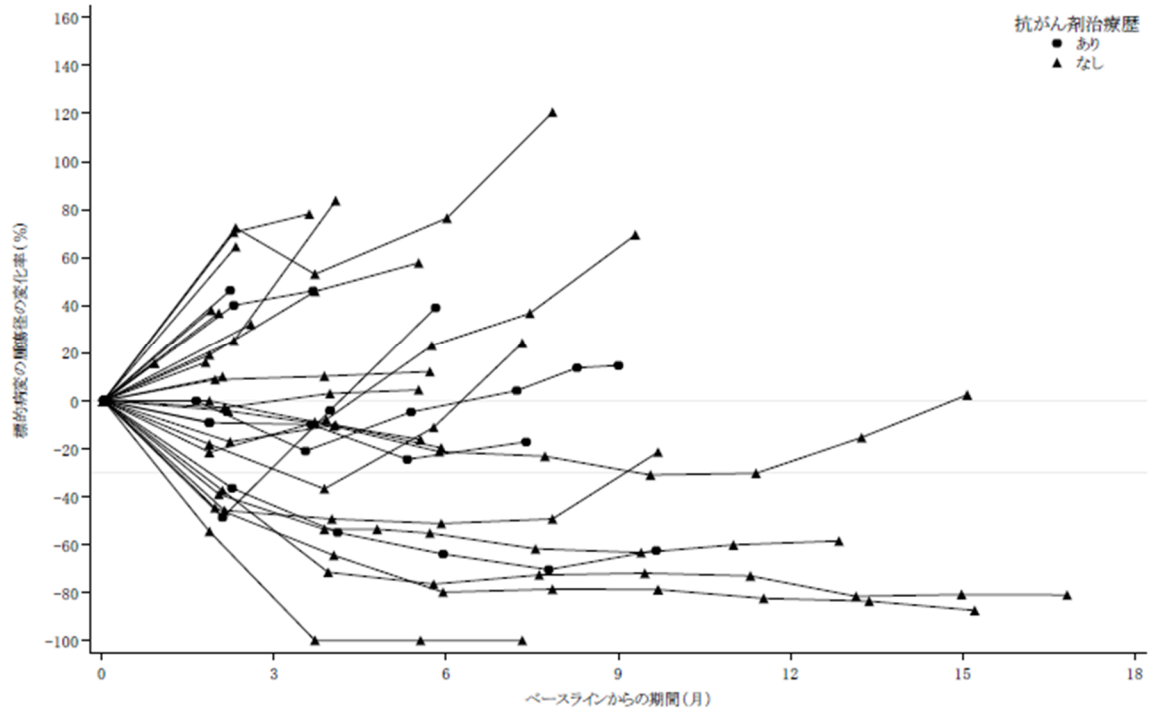
病勢コントロール率（中央判定）は 54.8%（95% CI［36.0, 72.7］）であり、病勢コントロール率（医師判定）は 64.5 %（95% CI［45.4, 80.8］）であった。

（5） 標的病変の腫瘍径和の変化率及び最大変化率（中央判定及び医師判定）

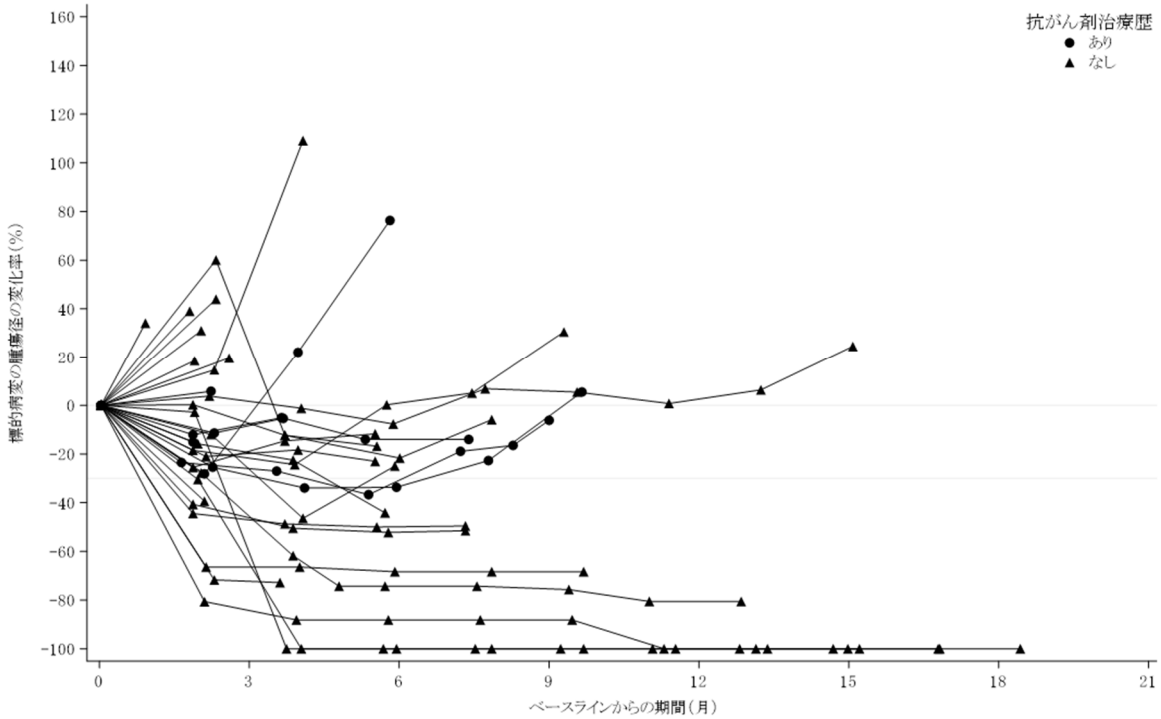
標的病変の腫瘍径和の変化率について、変化率の推移及び最大変化率をそれぞれ図 2.7.3.3-3 及び図 2.7.3.3-4 に示した。奏効例では大半の症例で腫瘍縮小効果の持続が認められた。

図 2.7.3.3-3　標的病変の腫瘍径和の変化率の推移
解析対象集団：FAS

中央判定



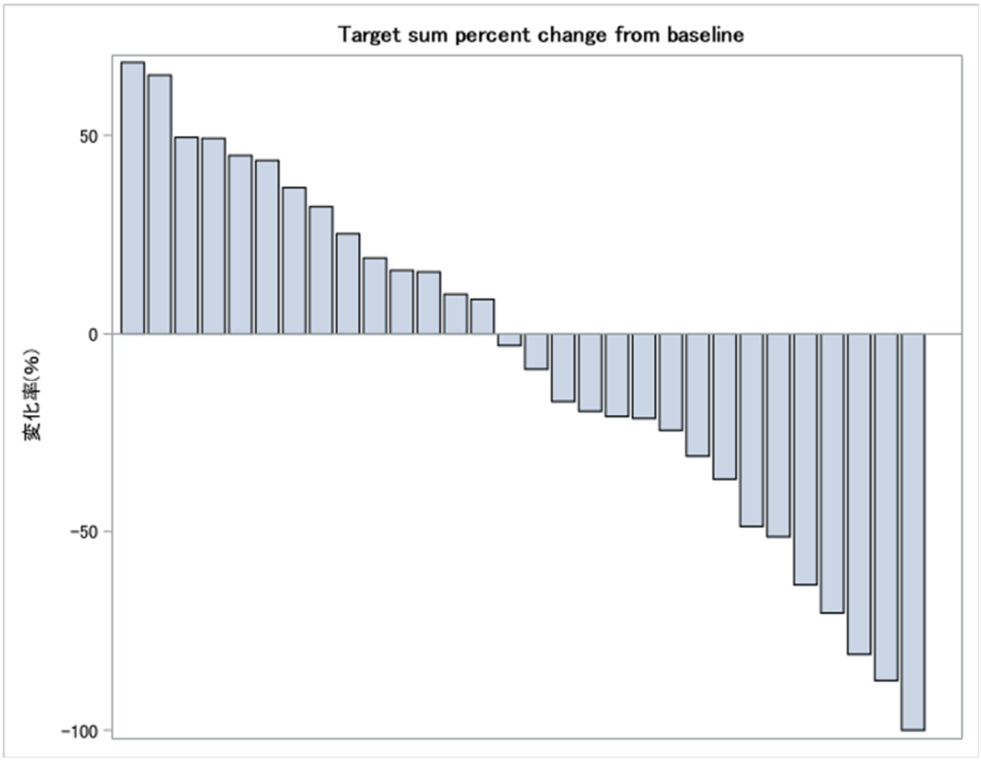
医師判定



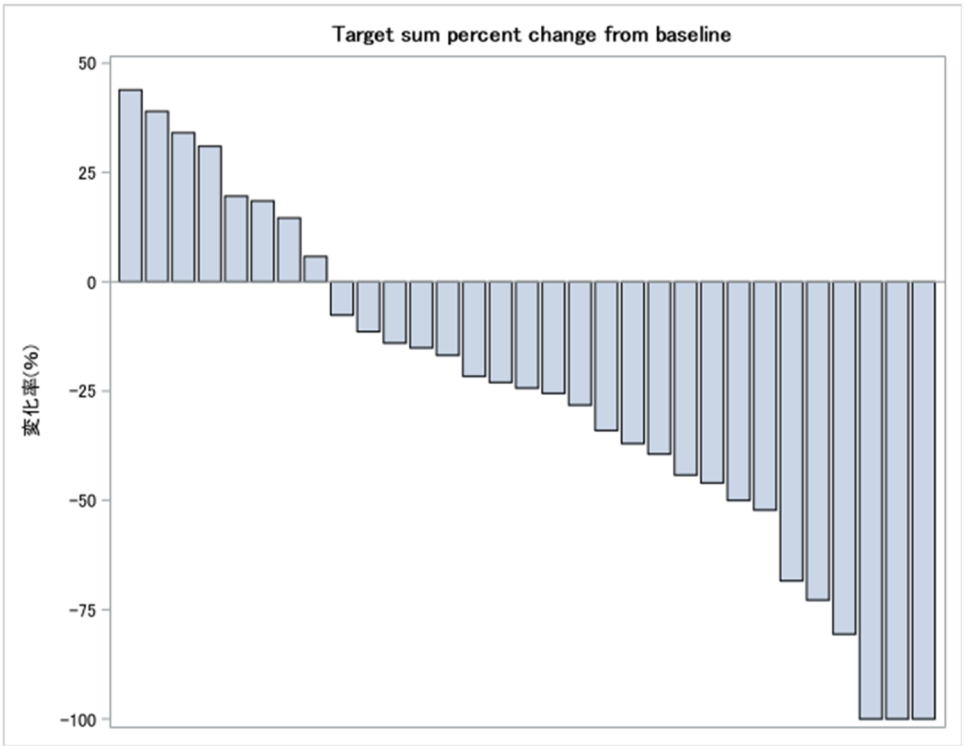
出典［5.3.5.2-1（D014 試験　図 11-5 改変）］
ベースラインはニボルマブ投与開始日とする。

図 2.7.3.3-4　標的病変の腫瘍径和の最大変化率
解析対象集団：FAS

中央判定



医師判定



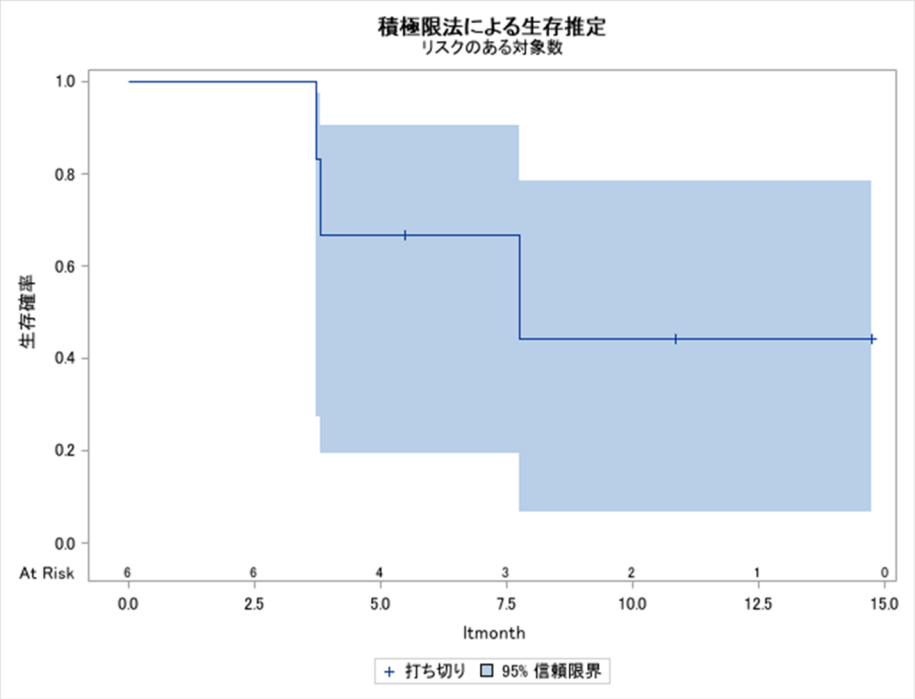
出典［5.3.5.2-1（D014 試験　図 11-6）］

（6） 奏効期間（中央判定及び医師判定）

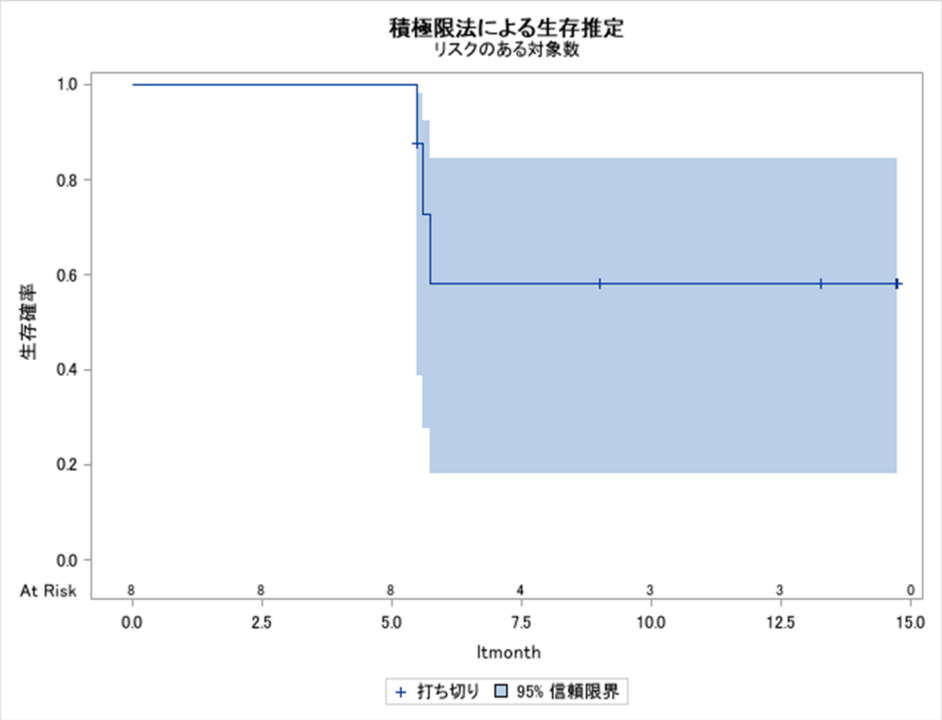
中央判定及び医師判定による奏効期間をそれぞれ表 2.7.3.3-5 及び表 2.7.3.3-6 に示した。また、奏効期間の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.3-5 に示した。Kaplan-Meier 法を用いて推定した奏効期間（中央判定）の中央値は 7.75 カ月（95% CI［3.71, -］）であった。奏効期間（医師判定）の中央値は未達（95% CI［5.49, -］）であった。

図 2.7.3.3-5 奏効期間の Kaplan-Meier 曲線
解析対象集団：FAS

中央判定



医師判定



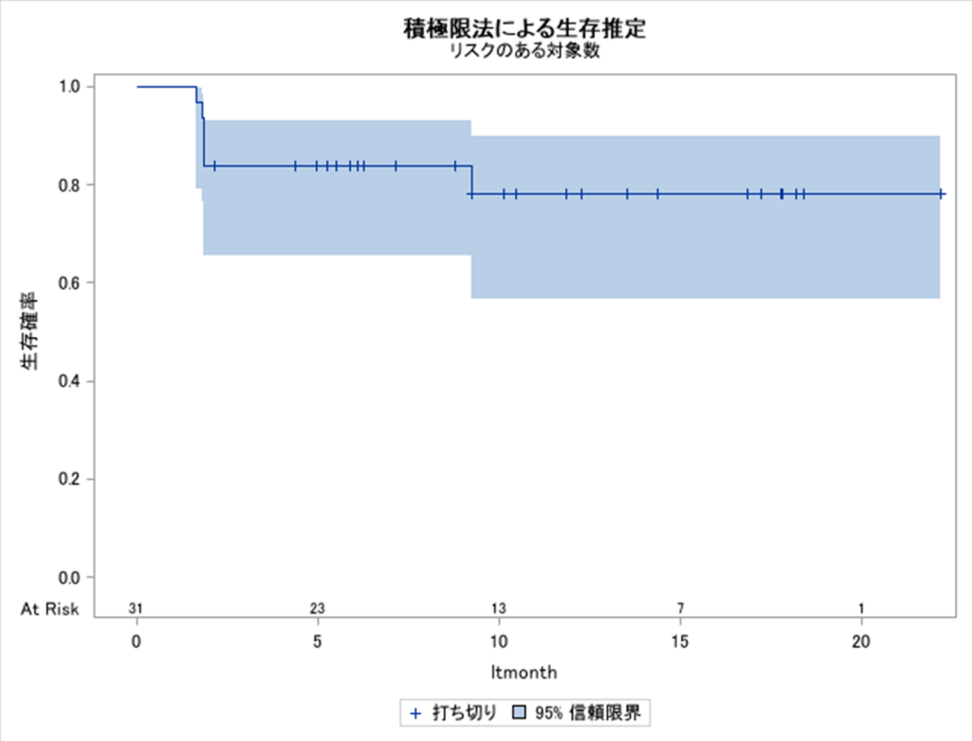
出典［5.3.5.2-1（D014 試験　図 11-3）］

（7）　奏効に至るまでの期間（中央判定及び医師判定）

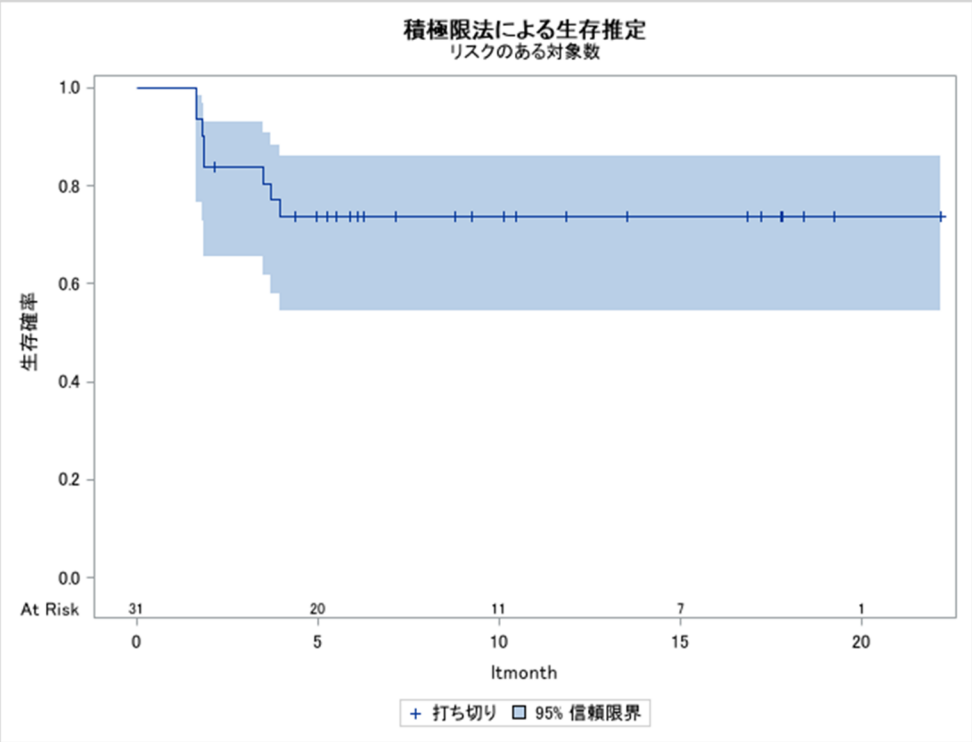
奏効に至るまでの期間の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.3-6 に示した。Kaplan-Meier 法を用いて推定した奏効に至るまでの期間（中央判定及び医師判定）の中央値は未達（95% CI［-, -］）であった。

図 2.7.3.3-6　奏効に至るまでの期間の Kaplan-Meier 曲線
解析対象集団：FAS

中央判定



医師判定



出典［5.3.5.2-1（D014 試験　図 11-4）］

2.7.3.3.3　　部分集団における結果の比較

D014 試験の部分集団解析の結果を以下に示した。慶應義塾大学が 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に実施した医薬品[redacted]相談（オーファン以外）（薬機審長発第 [redacted] 号）の結果を受けて、[redacted]こととされた。そのため、前治療歴の有無を層別因子とした有効性の解析を実施した。また、主な有効性評価項目に対する組織型別の部分集団解析も行った。その他の因子で層別した部分集団に対する解析結果は［5.3.5.2-1（D014 試験　表 11-15）］に示した。医師判定は 2.7.3.8 に示した。なお、PD-L1 の測定は実施されなかった。

1）　前治療の有無別の結果の比較（中央判定）

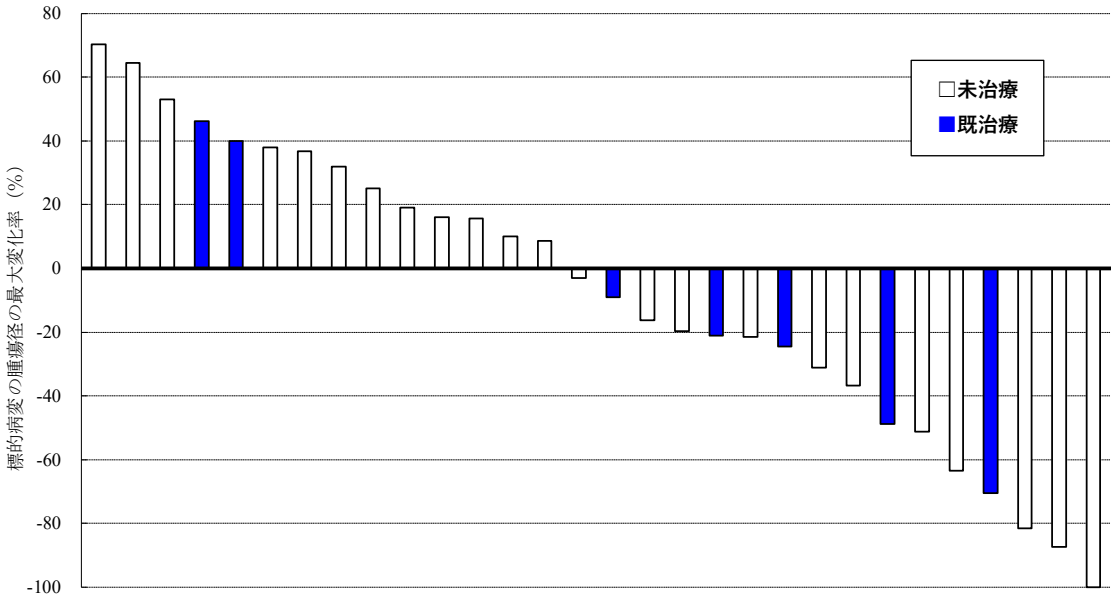
前治療歴の有無別の有効性の結果及び前治療歴の有無別の標的病変の腫瘍径和の変化率の推移をそれぞれ表 2.7.3.3-7 及び図 2.7.3.3-3 に、前治療歴の有無別の標的病変の腫瘍径和の最大変化率を図 2.7.3.3-7 に示した。化学療法未治療例は 24 例及び既治療例は 7 例であり、奏効率はそれぞれ 25.0%（6/24 例）及び 0.0%（0/7 例）であった。少数例での検討であり解釈は限定的ではあるが、化学療法既治療例では奏効例が認められなかったものの、7 例中 5 例（有棘細胞がん 4 例、乳房外パジェット病 1 例）で標的病変の腫瘍縮小が認められている。

以上より、上皮系皮膚悪性腫瘍において、化学療法未治療例のみでなく既治療例に対してもニボルマブの効果は期待できると考えた。

表 2.7.3.3-7　前治療歴の有無別の有効性結果（中央判定）
解析対象集団：FAS

抗がん剤治療歴	あり	なし
N	7	24
最良総合効果（中央判定）		
CR	0	0
PR	0	6 (25.0)
SD	3 (42.9)	8 (33.3)
PD	3 (42.9)	6 (25.0)
NE	1 (14.3)	4 (16.7)
奏効率（中央判定）[95%CI]	0.0 [0.0, 41.0]	25.0 [9.8, 46.7]
病勢制御率（中央判定）[95%CI]	42.9 [9.9, 81.6]	58.3 [36.6, 77.9]
奏効期間（月）中央値（中央判定）[95%CI]	- [-, -]	7.75 [3.71, -]

図 2.7.3.3-7　前治療歴の有無別の標的病変の腫瘍径和の最大変化率（中央判定）
解析対象集団：FAS



2）　組織型別の結果の比較（中央判定）

上皮系皮膚悪性腫瘍の組織型を層別因子とした主な有効性の結果（中央判定）を表 2.7.3.3-8 に、標的病変の腫瘍径和の最大変化率（中央判定）を図 2.7.3.3-8 に示した。

FAS の 31 例における組織型別の奏効率（中央判定）は、有棘細胞がんが 20.0%（4/20 例）、乳房外パジェット病が 25.0%（1/4 例）及び基底細胞がんが 50.0%（1/2 例）であった。中央判定において、汗腺がん及び皮膚粘液がんでは奏効例は認められなかったものの SD が確認され、いずれも標的病変の腫瘍縮小が確認された。エクリン汗孔がんでは、中央判定においていずれの被験者も PD であったが、医師判定においては SD 及び標的病変の腫瘍縮小が認められた［付録　表 2.7.3.8-2 及び図 2.7.3.8-2］。

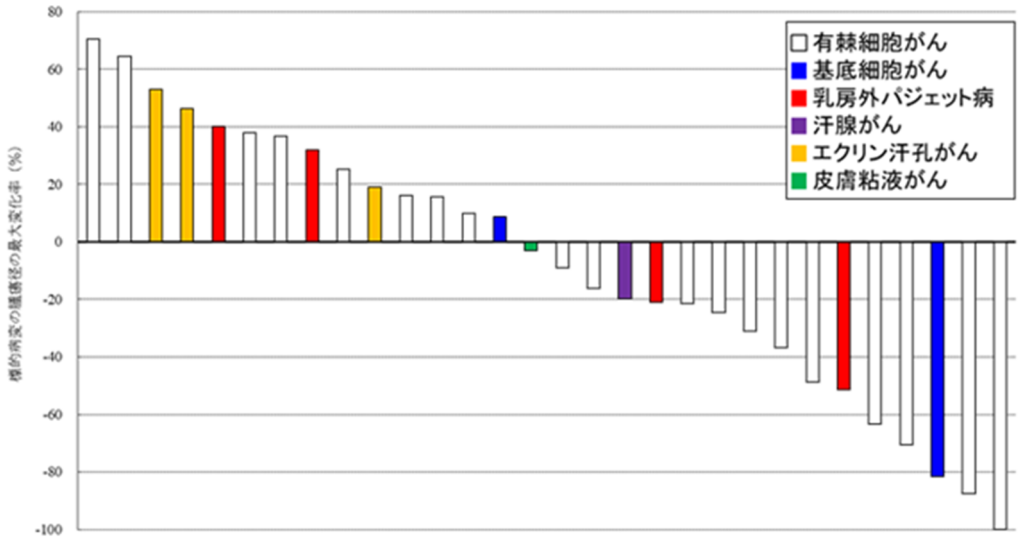
FAS の 31 例では、有棘細胞がんが 20 例（64.5%）を占め、その他の組織型は個別に見ると少数となるため、有棘細胞がん 20 例及びその他の組織型 11 例を比較した。有棘細胞がん及びその他の組織型の標的病変の腫瘍径和（中央判定）の最大変化率を図 2.7.3.3-8（有棘細胞がん及びその他の組織型）に、標的病変の腫瘍径和（中央判定）の変化率の推移を図 2.7.3.3-9 に示した。標的病変の腫瘍径和（中央判定）の最大変化率及び変化率の推移の結果は、有棘細胞がん及びその他の組織型間で大きく異なっておらず、医師判定の成績（図 2.7.3.8-2 及び図 2.7.3.8-3 においても同じ傾向であった）。

表 2.7.3.3-8　有効性の結果の要約（組織型別）（中央判定）
解析対象集団：FAS

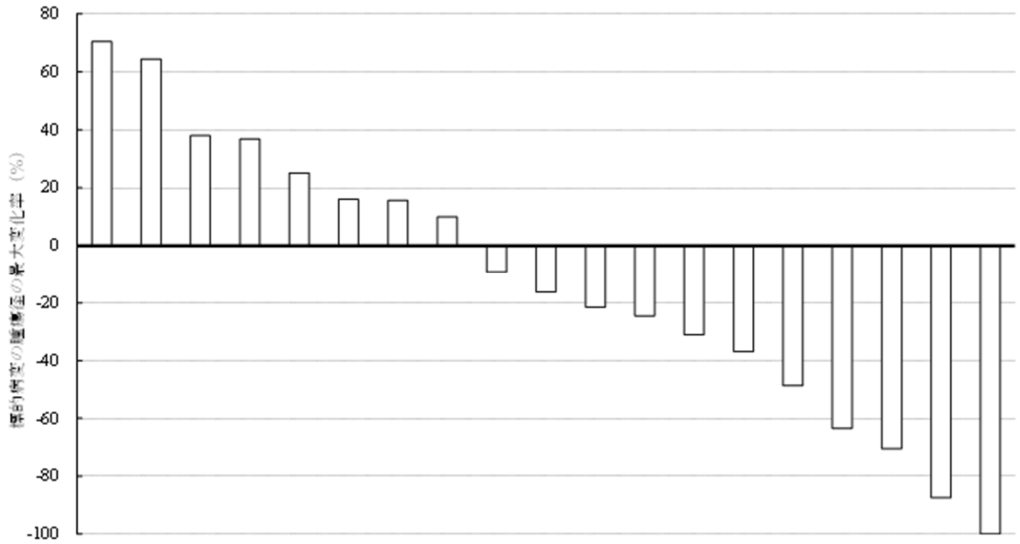
組織型別	有棘細胞がん	基底細胞がん	乳房外パジェット病	汗腺がん	エクリン汗孔がん	皮膚粘液がん
N	20	2	4	1	3	1
最良総合効果（中央判定）						
CR	0	0	0	0	0	0
PR	4 (20.0)	1 (50.0)	1 (25.0)	0	0	0
SD	7 (35.0)	1 (50.0)	1 (25.0)	1 (100.0)	0	1 (100.0)
PD	4 (20.0)	0	2 (50.0)	0	3 (100.0)	0
NE	5 (25.0)	0	0	0	0	0
奏効率（中央判定）[95%CI]	20.0 [5.7, 43.7]	50.0 [1.3, 98.7]	25.0 [0.6, 80.6]	0.0 [0.0, 97.5]	0.0 [0.0, 70.8]	0.0 [0.0, 97.5]
病勢制御率（中央判定）[95%CI]	55.0 [31.5, 76.9]	100.0 [15.8, 100.0]	50.0 [6.8, 93.2]	100.0 [2.5, 100.0]	0.0 [0.0, 70.8]	100.0 [2.5, 100.0]

図 2.7.3.3-8　標的病変の腫瘍径和（中央判定）の最大変化率
解析対象集団：FAS

全体集団

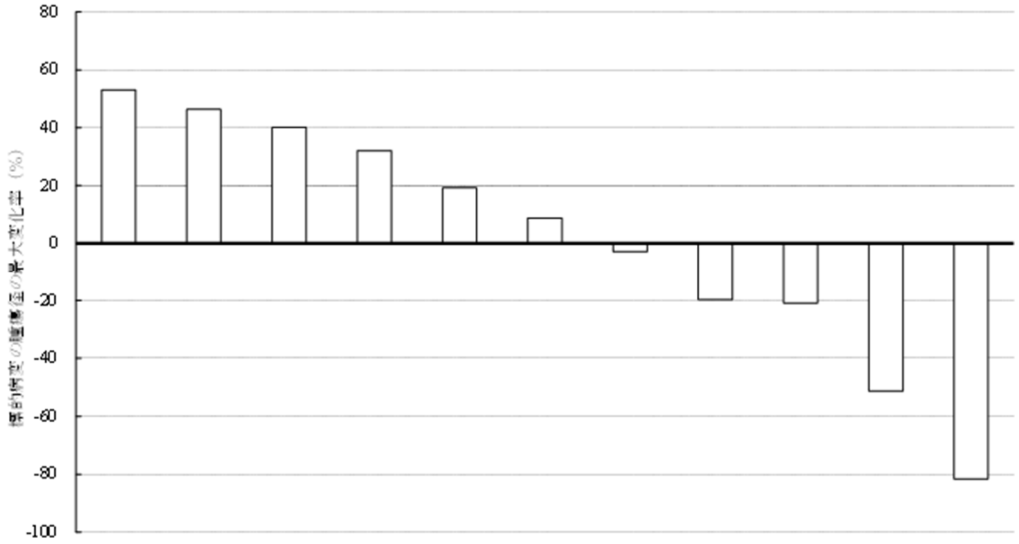


有棘細胞がん



2.7.3 臨床的有効性
ニボルマブ（上皮系皮膚悪性腫瘍）

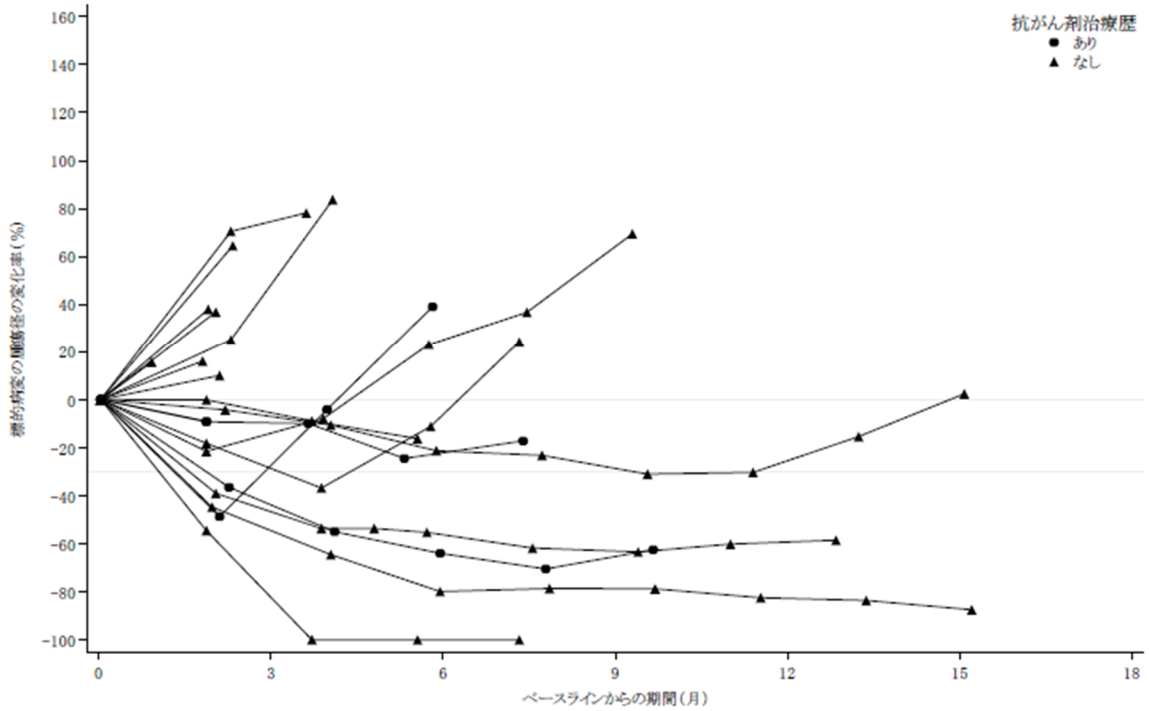
有棘細胞がん以外の組織型



出典（有棘細胞がん及び有棘細胞がん以外の組織型）［5.3.5.2-1（D014 試験　図 11-6 改変）］

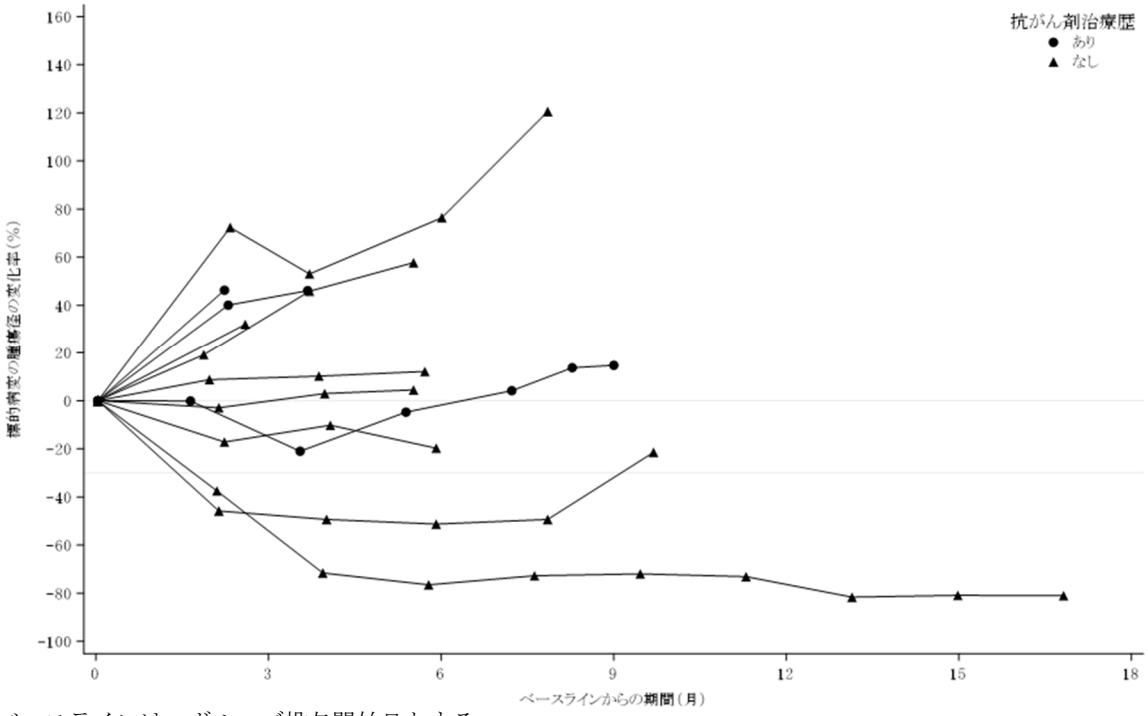
図 2.7.3.3-9　標的病変の腫瘍径和（中央判定）の変化率の推移
解析対象集団：FAS

有棘細胞がん



2.7.3 臨床的有効性
ニボルマブ（上皮系皮膚悪性腫瘍）

有棘細胞がん以外の組織型



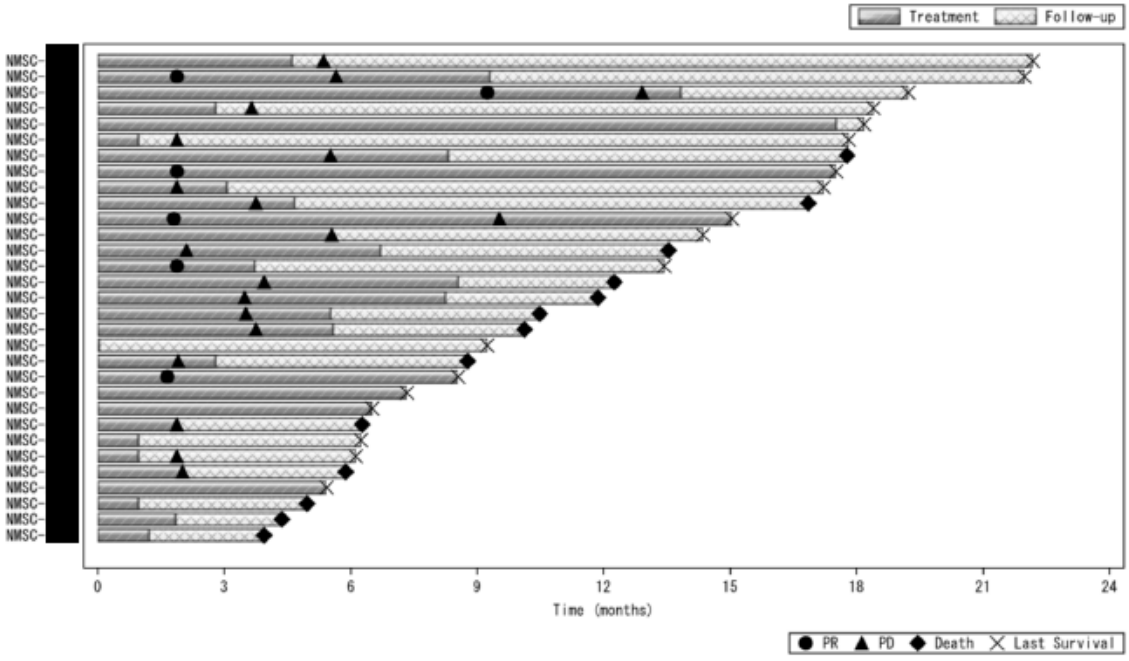
ベースラインはニボルマブ投与開始日とする。

2.7.3.4 被験者ごとの治療継続期間、奏効時点、増悪時点、死亡時点及びデータカットオフ時点における治療継続状況（中央判定及び医師判定）

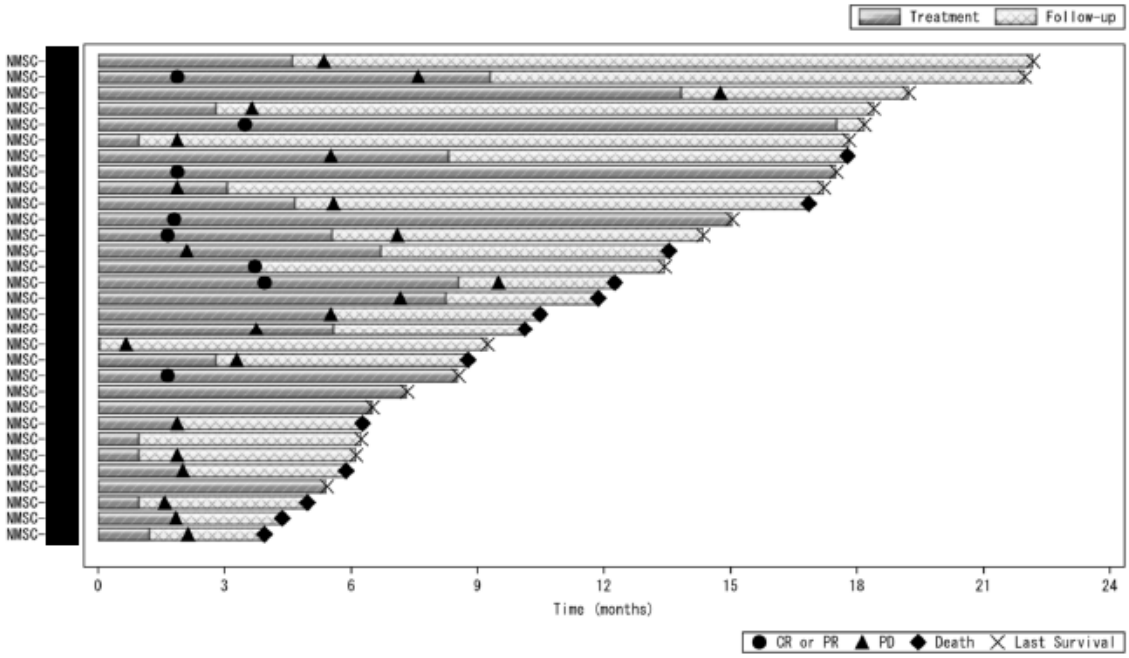
被験者ごとの治療継続期間、奏効時点、増悪時点、死亡時点及びデータカットオフ時点における治療継続状況を図 2.7.3.4-1 に示した。

図 2.7.3.4-1　被験者ごとの治療継続期間、奏効時点、増悪時点、死亡時点及びデータカットオフ時点における治療継続状況
解析対象集団：FAS

中央判定



医師判定



2.7.3.5 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

ニボルマブの用法及び用量はがん腫によって異なるが、成人では複数の用法及び用量が承認されている。上皮系皮膚悪性腫瘍を対象とした D014 試験においても承認されている用法及び用量の一つである 480 mg Q4W を選択した。有効性の結果は 2.7.3.3.2 に示したとおりであり、ニボルマブは上皮系皮膚悪性腫瘍に対して臨床的に意義のある有効性を示した。

ニボルマブの上皮系皮膚悪性腫瘍患者における安全性の結果は［2.7.4］に示したが、D014 試験で認められた副作用は全て既知の副作用であった。いずれの副作用もニボルマブの既承認の効能又は効果で注意が必要と判断されているリスクの範疇であり、早期に診断し、適切な治療を行うことで管理可能であった。

以上より、根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍に対するニボルマブ単剤療法時の用法及び用量（案）として、通常、成人にはニボルマブ 480 mg Q4W で点滴静注する案が妥当であると考えた。

2.7.3.6 効果の持続、耐薬性

D014 試験のニボルマブの有効性評価項目には奏効期間、全生存期間及び無増悪生存期間など、イベント発現までの時間を指標とした評価項目並びに標的病変の腫瘍径和の変化率の推移を設定しており、2.7.3.3.2 に示したとおり、奏効を示した被験者ではニボルマブの有効性の特徴である効果の持続性が認められている。

2.7.3.7 参考文献

1） Elder DE, Massi D, Scolyer RA, Willemze R. WHO Classification of Skin Tumours, 4th Edition. IARC. 2018.

2） PDQ® Adult Treatment Editorial Board [homepage on the Internet]. Bethesda, MD: National Cancer Institute; [update 2019 年 5 月 22 日; cited 2022 年 5 月 13 日]. PDQ Merkel Cell Carcinoma Treatment; Available from: https://cancerinfo.tri-kobe.org/summary/detail_view?pdqID=CDR0000062884&lang=ja

2.7.3.8 付録

2.7.3.8.1 医師判定に基づく部分集団解析

表 2.7.3.8-1 前治療歴の有無別の有効性結果（医師判定）
解析対象集団：FAS

抗がん剤治療歴	あり	なし
N	7	24
最良総合効果（施設判定）		
CR	0	4 (16.7)
PR	1 (14.3)	3 (12.5)
SD	4 (57.1)	8 (33.3)
PD	1 (14.3)	9 (37.5)
NE	1 (14.3)	0
奏効率（施設判定）[95%CI]	14.3 [0.4, 57.9]	29.2 [12.6, 51.1]
病勢制御率（施設判定）[95%CI]	71.4 [29.0, 96.3]	62.5 [40.6, 81.2]
奏効期間（月）中央値（施設判定）[95%CI]	5.59 [-, -]	- [5.49, -]

図 2.7.3.8-1 前治療歴の有無別の標的病変の腫瘍径和の最大変化率（医師判定）
解析対象集団：FAS

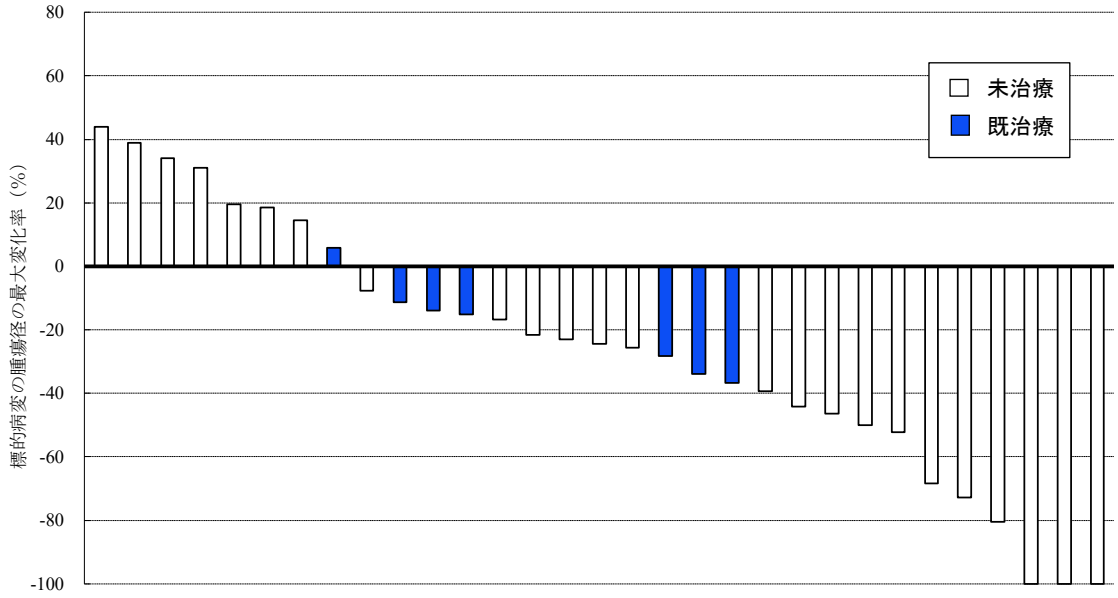
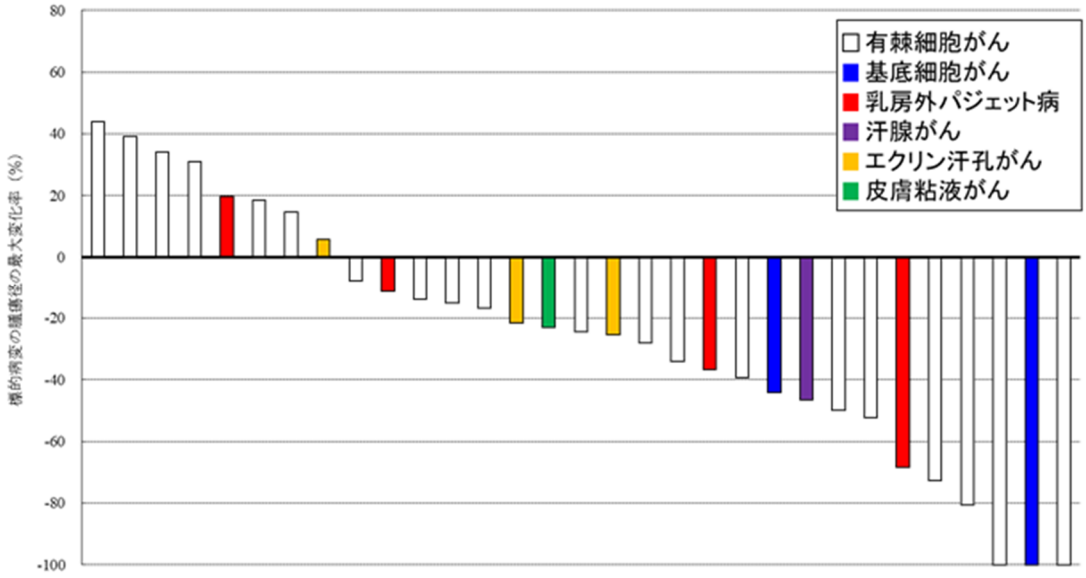


表 2.7.3.8-2　有効性の結果の要約（組織型別）（医師判定）

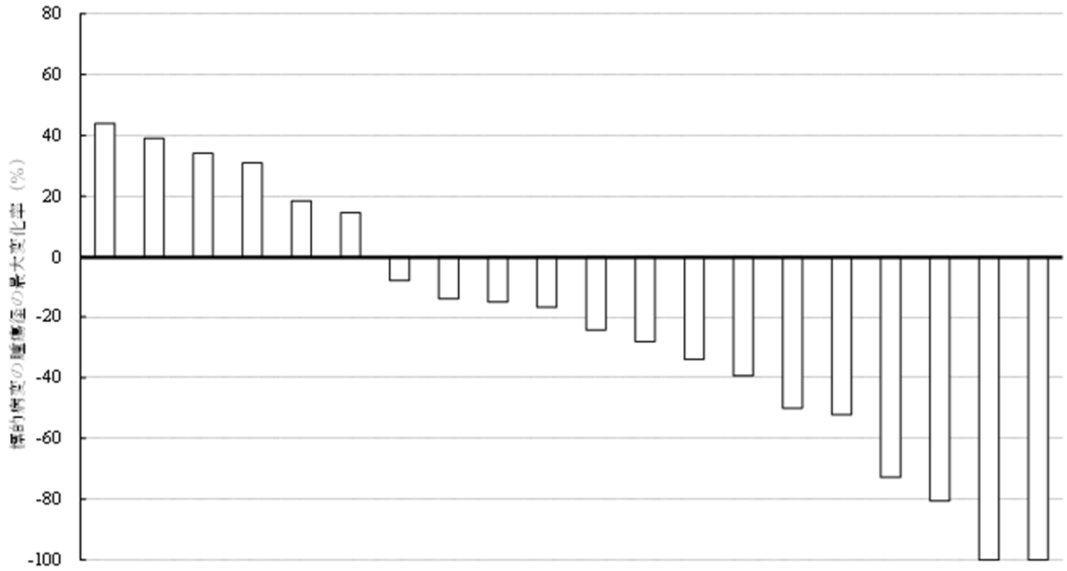
組織型別	有棘細胞がん	基底細胞がん	乳房外パジェット病	汗腺がん	エクリン汗孔がん	皮膚粘液がん
N	20	2	4	1	3	1
最良総合効果（施設判定）						
CR	2 (10.0)	1 (50.0)	1 (25.0)	0	0	0
PR	4 (20.0)	0	0	0	0	0
SD	6 (30.0)	1 (50.0)	2 (50.0)	1 (100.0)	1 (33.3)	1 (100.0)
PD	7 (35.0)	0	1 (25.0)	0	2 (66.7)	0
NE	1 (5.0)	0	0	0	0	0
奏効率（施設判定）[95%CI]	30.0 [11.9, 54.3]	50.0 [1.3, 98.7]	25.0 [0.6, 80.6]	0.0 [0.0, 97.5]	0.0 [0.0, 70.8]	0.0 [0.0, 97.5]
病勢制御率（施設判定）[95%CI]	60.0 [36.1, 80.9]	100.0 [15.8, 100.0]	75.0 [19.4, 99.4]	100.0 [2.5, 100.0]	33.3 [0.8, 90.6]	100.0 [2.5, 100.0]

図 2.7.3.8-2　標的病変の腫瘍径和（医師判定）の最大変化率
解析対象集団：FAS

全体集団

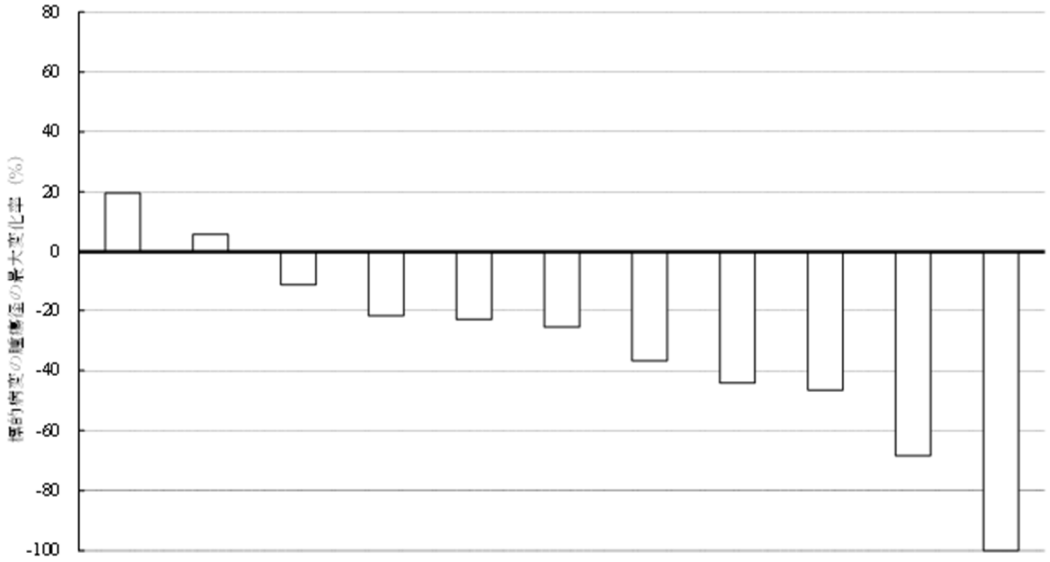


有棘細胞がん



2.7.3 臨床的有効性
ニボルマブ（上皮系皮膚悪性腫瘍）

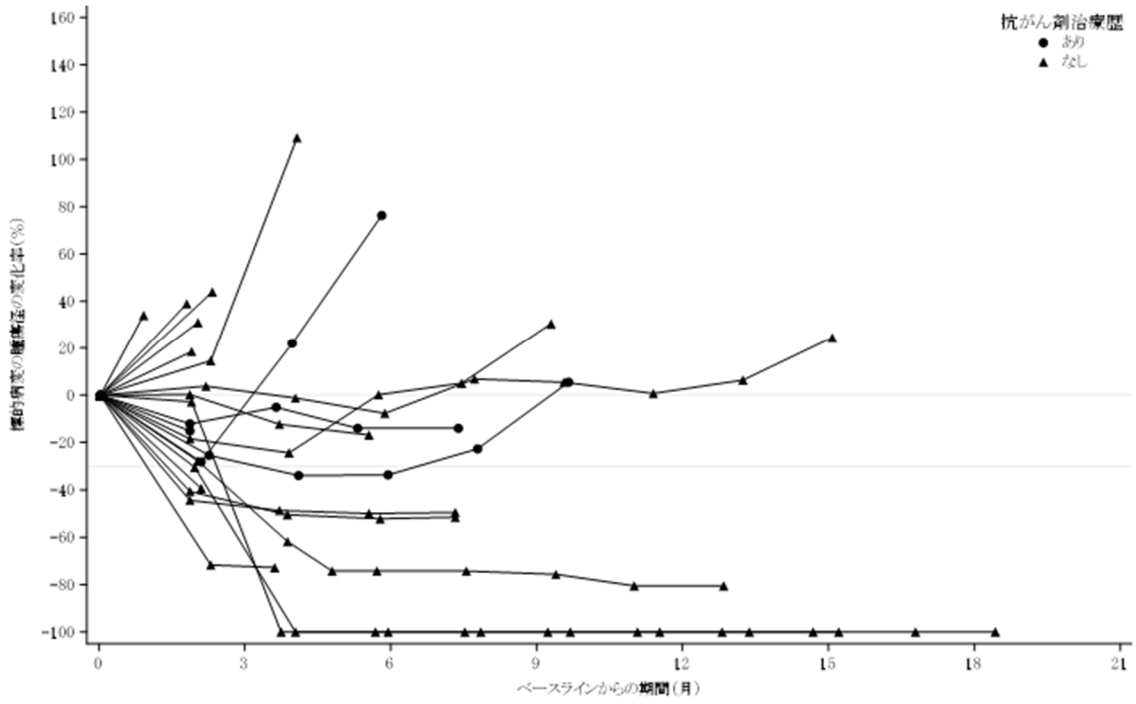
有棘細胞がん以外の組織型



出典（有棘細胞がん及び有棘細胞がん以外の組織型）［5.3.5.2-1（D014 試験　図 11-6 改変）］

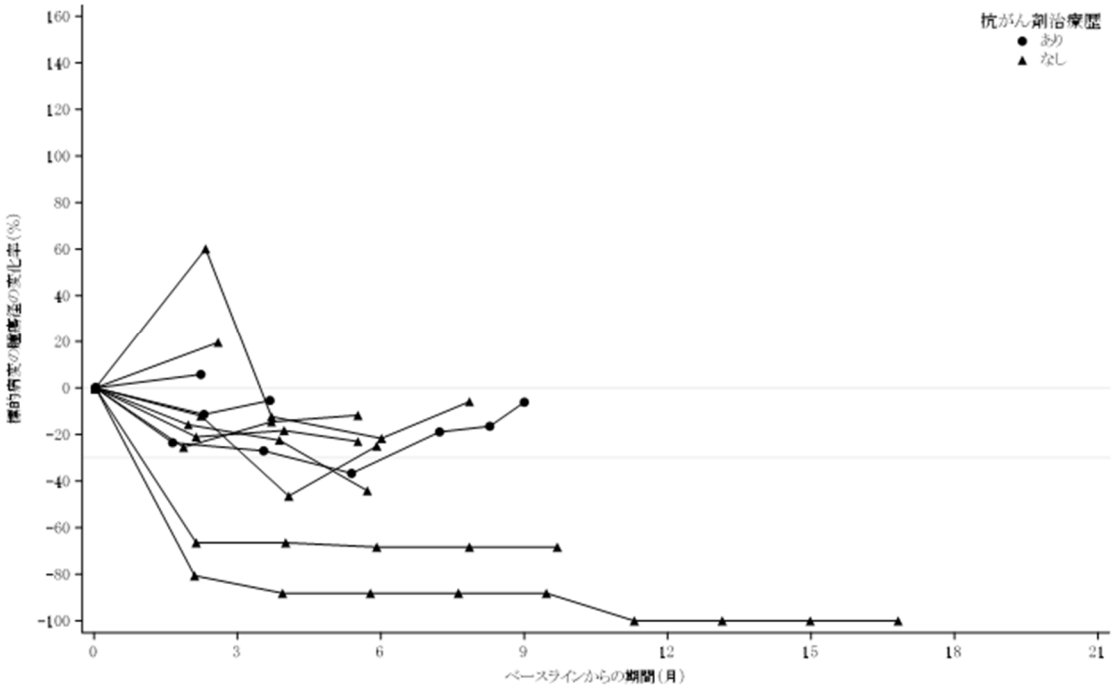
図 2.7.3.8-3　標的病変の腫瘍径和（医師判定）の変化率の推移
解析対象集団：FAS

有棘細胞がん



2.7.3 臨床的有効性
ニボルマブ（上皮系皮膚悪性腫瘍）

有棘細胞がん以外の組織型



ベースラインはニボルマブ投与開始日とする。

2.7.4 臨床的安全性

小野薬品工業株式会社

目次

2.7.4.1 医薬品への曝露 5
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 5
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 7
2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 7
2.7.4.2 有害事象 8
2.7.4.2.1 有害事象の解析 8
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明 18
2.7.4.3 臨床検査値の評価 18
2.7.4.3.1 血液学的検査 18
2.7.4.3.2 血液生化学的検査 19
2.7.4.3.3 その他の臨床検査項目（尿検査、ホルモン検査／免疫学的検査） 19
2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 19
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 20
2.7.4.5.1 内因性要因・外因性要因 20
2.7.4.5.2 薬物相互作用 23
2.7.4.5.3 妊娠及び授乳時の使用 23
2.7.4.5.4 過量投与 24
2.7.4.5.5 薬物乱用 24
2.7.4.5.6 離脱症状及び反跳現象 24
2.7.4.5.7 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 24
2.7.4.6 市販後データ 24
2.7.4.6.1 使用患者数の推計 24
2.7.4.6.2 市販後に報告された有害事象 25
2.7.4.7 参考文献 25

表

表 2.7.4.1-1 安全性評価に用いた臨床試験の概要 5
表 2.7.4.1-2 CTCAE に記載のない有害事象の重症度の定義 6
表 2.7.4.1-3 ニボルマブの曝露及び投与状況 7
表 2.7.4.2-1 有害事象及び副作用の発現頻度の要約 8
表 2.7.4.2-2 有害事象の SOC・PT 別発現頻度 9

表 2.7.4.2-3　副作用の SOC・PT 別発現頻度 13
表 2.7.4.2-4　重篤な有害事象の SOC・PT 別発現頻度 15
表 2.7.4.2-5　重篤な副作用の SOC・PT 別発現頻度 15
表 2.7.4.2-6　投与中止に至った有害事象の SOC・PT 別発現頻度 16
表 2.7.4.2-7　休薬に至った有害事象の SOC・PT 別発現頻度 17
表 2.7.4.5-1　各サブグループの有害事象及び副作用の発現頻度の要約 21

用語及び略号一覧

用語及び略号	英語	日本語
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
CYP	Cytochrome P450	チトクロム P450
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸がん臨床研究グループ
ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements of Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
ICSR	Individual case safety reporting	個別症例安全性報告
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
NCI	National Cancer Institute	米国国立がん研究所
PBRER	Periodic Benefit-Risk Evaluation Report	定期的ベネフィット・リスク評価報告
PS	Performance status	－
PT	Preferred term	基本語
SAF	Safety set	－
SOC	System organ class	器官別大分類
ULN	Upper limit of normal	基準値上限

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1 安全性評価データの構成

上皮系皮膚悪性腫瘍患者におけるニボルマブ（遺伝子組換え）（以下、ニボルマブ）の安全性評価に用いた医師主導日本第Ⅱ相試験（KCTR-D014 試験、以下 D014 試験）の概要を表 2.7.4.1-1 に示した。

表 2.7.4.1-1 安全性評価に用いた臨床試験の概要

試験の種類 試験番号 （評価／参考）	対象患者	試験 デザイン	用法及び用量 投与期間	安全性 評価対象者数	データカット オフ日
医師主導日本 第Ⅱ相試験 KCTR-D014 （評価資料）	上皮系皮膚悪性 腫瘍患者	非盲検 非対照	ニボルマブ 480 mg、 4 週間間隔、静脈内投与 最長 2 年間	31 例	20[redacted]年 [redacted]月[redacted]日

2.7.4.1.1.2 安全性の評価方法

D014 試験の安全性の評価対象は、治験薬が 1 回以上投与された被験者の集団（SAF）とされた。

安全性の評価項目は、有害事象（重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象、休薬に至った有害事象を含む）、死亡及び臨床検査値異常等とされ、安全性の観察項目として、有害事象、体重、臨床検査、免疫学的検査、バイタルサイン、妊娠検査、ウイルス検査、米国東海岸がん臨床研究グループ（ECOG） performance status（PS）及び胸部 X 線等の測定、検査又は調査が実施された。

有害事象名は、特に断りのない限り医薬品規制調和国際会議（ICH）国際医薬用語集（MedDRA）ver 24.1J に従い基本語（PT）に読み替え、器官別大分類（SOC）により分類した。有害事象の重症度判定には、米国国立がん研究所有害事象共通用語規準（NCI-CTCAE）ver 4.0 日本語訳を用い、それに記載された複数の Grade の定義に該当する場合は、総合的に判断して Grade 1～5 の定義内容に最も近いものに Grading することとされた。なお、死亡例について、死亡時に観察されていた有害事象の Grade は、治験責任医師等の臨床的な判断に基づき判定することとされ、必ずしも CTCAE の「一つの有害事象だけに Grade 5 を適用する」に従う必要はないとされた。なお、CTCAE に記載のない有害事象の Grade は表 2.7.4.1-2 の基準を参考に分類された。

表 2.7.4.1-2　CTCAE に記載のない有害事象の重症度の定義

重症度	定義
Grade 1	軽症；症状がない、又は軽度の症状がある；臨床所見又は検査所見のみ；治療を要さない
Grade 2	中等症；最小限／局所的／非侵襲的治療を要する；年齢相応の身の回り以外の日常生活動作*の制限
Grade 3	重症又は医学的に重大であるが、直ちに生命を脅かすものではない；入院又は入院期間の延長を要する；活動不能／動作不能；身の回りの日常生活動作**の制限
Grade 4	生命を脅かす；緊急処置を要する
Grade 5	有害事象による死亡

Grade 説明文書中のセミコロン（；）は「又は」を意味する。
* ：身の回り以外の日常生活動作とは、食事の準備、日用品や衣服の買い物、電話の使用、金銭の管理などを指す。
** ：身の回りの日常生活動作とは、入浴、着衣・脱衣、食事の摂取、トイレの使用、薬の内服が可能で、寝たきりではない状態を指す。

治験薬との因果関係は、2段階（1．因果関係なし：治験薬がその有害事象を引き起こした合理的な可能性がない、2．因果関係あり：治験薬がその有害事象を引き起こした合理的な可能性がある）で判定することとされた。なお、合理的な可能性とは、確実性の大小にかかわらず、治験薬とその有害事象の間に因果関係があることを示す事実（証拠）や理由があることとされた。有害事象の観察期間について、治験責任医師等は、治験薬初回投与後から治療期終了 28 日後、後治療開始日又は治験中止日のいずれか早い方の日までに発現した全ての有害事象を収集することとされた。有害事象の例数は、SOC 及び PT で定義された事象ごとに集計され、同一被験者に同一事象が複数回発現した場合は、その事象は 1 例として集計された。

2.7.4.1.2　　全般的な曝露状況

D014 試験では、31 例の上皮系皮膚悪性腫瘍患者にニボルマブ 480 mg が 4 週間間隔で静脈内投与された。ニボルマブの曝露及び投与状況を表 2.7.4.1-3 に示した。投与回数の中央値（最小値～最大値）は 6 回（1～20 回）、相対用量強度の平均値（標準偏差）は 100.49%（6.26%）であった。

表 2.7.4.1-3　ニボルマブの曝露及び投与状況

解析対象集団　SAF

項目	要約統計量	値
投与回数 (回)	平均値	7.2
	標準偏差	5.2
	最小値	1
	中央値	6
	最大値	20
	95%信頼区間下限	5.3
	95%信頼区間上限	9.1
投与予定日からの逸脱日数 (日)	平均値	2.3
	標準偏差	10.6
	最小値	0
	中央値	0
	最大値	59
	95%信頼区間下限	-1.6
	95%信頼区間上限	6.2
投与期間 (日)	平均値	178.5
	標準偏差	146.4
	最小値	1
	中央値	165
	最大値	533
	95%信頼区間下限	124.8
	95%信頼区間上限	232.2
相対用量強度 (%)	平均値	100.49
	標準偏差	6.26
	最小値	75
	中央値	100
	最大値	116.7
	95%信頼区間下限	98.2
	95%信頼区間上限	102.79
累積用量 (mg)	平均値	3468.4
	標準偏差	2505.5
	最小値	480
	中央値	2880
	最大値	9600
	95%信頼区間下限	2549.3
	95%信頼区間上限	4387.4

［出典：5.3.5.2-1（D014 試験　表 11-4）］

2.7.4.1.3　　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

D014 試験の人口統計学的特性及び他の基準値の特性は［2.7.3.3.1　2）］に示した。

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

2.7.4.2.1.1 有害事象の要約

D014 試験の有害事象及び副作用の発現頻度の要約を表 2.7.4.2-1 に示した。

表 2.7.4.2-1 有害事象及び副作用の発現頻度の要約

解析対象集団：SAF

項目	N = 31	
	発現例数	発現率
有害事象	29	93.5
副作用	18	58.1
重篤な有害事象	6	19.4
重篤な副作用	4	12.9
Grade 3以上の有害事象	9	29.0
Grade 3以上の副作用	4	12.9
投与中止に至った有害事象	2	6.5
投与中止に至った副作用	0	0.0
休薬に至った有害事象	2	6.5
休薬に至った副作用	1	3.2
死亡に至った有害事象	1	3.2
死亡に至った副作用	0	0.0
死亡例数	13	41.9

［出典 5.3.5.2-1（D014 試験 表 12-1 改変）］

2.7.4.2.1.2 比較的よく見られる有害事象

1） 全 Grade の有害事象

D014 試験で認められた有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度をそれぞれ表 2.7.4.2-2 及び表 2.7.4.2-3 に示した。

ニボルマブが投与された 31 例の被験者において、有害事象の発現頻度は 93.5%（29 例）、副作用の発現頻度は 58.1%（18 例）であった。

3 例以上に認められた有害事象は、発熱 7 例（22.6%）、副腎機能不全及び甲状腺機能低下症各 5 例（16.1%）、甲状腺機能亢進症、血中甲状腺刺激ホルモン減少、そう痒症、便秘及び貧血各 4 例（12.9%）並びに倦怠感、湿疹、悪心及び不眠症各 3 例（9.7%）であった。

3 例以上に認められた副作用は、甲状腺機能亢進症及び血中甲状腺刺激ホルモン減少各 4 例（12.9%）並びに甲状腺機能低下症及び発熱各 3 例（9.7%）であった。

表 2.7.4.2-2　有害事象の SOC・PT 別発現頻度

解析対象集団：SAF

	N = 31			
【System Organ Class】	Any grade		Grade3-5	
Preferred Term	発現例数	発現率	発現例数	発現率
【内分泌障害】	13	41.9	1	3.2
副腎機能不全	5	16.1	0	
甲状腺機能低下症	5	16.1	0	
甲状腺機能亢進症	4	12.9	1	3.2
下垂体炎	1	3.2	0	
【一般・全身障害および投与部位の状態】	13	41.9	2	6.5
発熱	7	22.6	1	3.2
倦怠感	3	9.7	0	
末梢性浮腫	2	6.5	0	
疼痛	2	6.5	1	3.2
疲労	1	3.2	0	
口渇	1	3.2	0	
【臨床検査】	12	38.7	0	
血中甲状腺刺激ホルモン減少	4	12.9	0	
血中クレアチニン増加	2	6.5	0	
体重減少	2	6.5	0	
体重増加	2	6.5	0	
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	3.2	0	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	3.2	0	
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	3.2	0	
コルチゾール減少	1	3.2	0	
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	3.2	0	
リンパ球数減少	1	3.2	0	
好中球数減少	1	3.2	0	
白血球数減少	1	3.2	0	
肝機能検査値上昇	1	3.2	0	
【皮膚および皮下組織障害】	12	38.7	0	
そう痒症	4	12.9	0	
湿疹	3	9.7	0	
脂漏性皮膚炎	2	6.5	0	
うっ滞性皮膚炎	2	6.5	0	
接触皮膚炎	1	3.2	0	
異汗性湿疹	1	3.2	0	
皮脂欠乏性湿疹	1	3.2	0	
結節性紅斑	1	3.2	0	
皮膚びらん	1	3.2	0	
皮膚潰瘍	1	3.2	0	

表 2.7.4.2-2　有害事象の SOC・PT 別発現頻度（続き 1）

解析対象集団：SAF

	N = 31			
【System Organ Class】	Any grade		Grade3-5	
Preferred Term	発現例数	発現率	発現例数	発現率
【胃腸障害】	11	35.5	1	3.2
便秘	4	12.9	0	
悪心	3	9.7	0	
腹痛	2	6.5	0	
下腹部痛	1	3.2	0	
口角口唇炎	1	3.2	0	
口唇炎	1	3.2	0	
慢性胃炎	1	3.2	0	
下痢	1	3.2	0	
胃腸出血	1	3.2	0	
痔核	1	3.2	0	
口内炎	1	3.2	1	3.2
【感染症および寄生虫症】	10	32.3	1	3.2
蜂巣炎	2	6.5	0	
上気道感染	2	6.5	0	
結膜炎	1	3.2	0	
サイトメガロウイルス感染	1	3.2	1	3.2
帯状疱疹	1	3.2	0	
上咽頭炎	1	3.2	0	
口腔カンジダ症	1	3.2	0	
爪囲炎	1	3.2	0	
咽頭炎	1	3.2	0	
皮膚感染	1	3.2	0	
尿道炎	1	3.2	0	
尿路感染	1	3.2	1	3.2
細菌感染	1	3.2	0	
【代謝および栄養障害】	8	25.8	4	12.9
高カルシウム血症	2	6.5	1	3.2
高血糖	2	6.5	1	3.2
低アルブミン血症	2	6.5	1	3.2
食欲減退	2	6.5	1	3.2
脱水	1	3.2	0	
低カリウム血症	1	3.2	0	
ステロイド糖尿病	1	3.2	0	
【血液およびリンパ系障害】	7	22.6	2	6.5
貧血	4	12.9	1	3.2
リンパ球減少症	2	6.5	0	
発熱性好中球減少症	1	3.2	0	
汎血球減少症	1	3.2	1	3.2
血小板減少症	1	3.2	0	

表 2.7.4.2-2　有害事象の SOC・PT 別発現頻度（続き 2）

解析対象集団：SAF

	N = 31			
【System Organ Class】	Any grade		Grade3-5	
Preferred Term	発現例数	発現率	発現例数	発現率
【筋骨格系および結合組織障害】	6	19.4	0	
背部痛	2	6.5	0	
関節痛	1	3.2	0	
肛径部痛	1	3.2	0	
筋骨格痛	1	3.2	0	
顎骨壊死	1	3.2	0	
【良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）】	6	19.4	1	3.2
癌疼痛	2	6.5	0	
平滑筋腫	1	3.2	0	
腫瘍疼痛	1	3.2	0	
大腸腺腫	1	3.2	0	
腫瘍出血	1	3.2	1	3.2
腫瘍熱	1	3.2	0	
【精神障害】	5	16.1	0	
不眠症	3	9.7	0	
不安	1	3.2	0	
うつ病	1	3.2	0	
【傷害、中毒および処置合併症】	4	12.9	0	
節足動物刺傷	2	6.5	0	
挫傷	2	6.5	0	
創合併症	1	3.2	0	
【神経系障害】	4	12.9	0	
頭痛	1	3.2	0	
神経痛	1	3.2	0	
坐骨神経痛	1	3.2	0	
味覚障害	1	3.2	0	
【呼吸器、胸郭および縦隔障害】	4	12.9	2	6.5
間質性肺疾患	2	6.5	1	3.2
急性呼吸窮迫症候群	1	3.2	1	3.2
アレルギー性鼻炎	1	3.2	0	
【腎および尿路障害】	3	9.7	0	
排尿困難	1	3.2	0	
尿管狭窄	1	3.2	0	
尿道狭窄	1	3.2	0	
【血管障害】	3	9.7	0	
高血圧	2	6.5	0	
リンパ浮腫	1	3.2	0	
塞栓症	1	3.2	0	

表 2.7.4.2-2　有害事象の SOC・PT 別発現頻度（続き 3）

解析対象集団：SAF

	N = 31			
【System Organ Class】	Any grade		Grade3-5	
Preferred Term	発現例数	発現率	発現例数	発現率
【心臓障害】	1	3.2	0	
心房細動	1	3.2	0	
【耳および迷路障害】	1	3.2	0	
回転性めまい	1	3.2	0	
【眼障害】	1	3.2	0	
ぶどう膜炎	1	3.2	0	
硝子体浮遊物	1	3.2	0	
【肝胆道系障害】	1	3.2	1	3.2
肝機能異常	1	3.2	1	3.2
【免疫系障害】	1	3.2	0	
季節性アレルギー	1	3.2	0	
【生殖系および乳房障害】	1	3.2	0	
前立腺炎	1	3.2	0	
【外科および内科処置】	1	3.2	1	3.2
髄内釘挿入	1	3.2	1	3.2

Any AEs were coded by using MedDRA ver 24.1J
［出典 5.3.5.2-1（D014 試験 表 12-5 改変）］

表 2.7.4.2-3　副作用の SOC・PT 別発現頻度

解析対象集団：SAF

	N = 31			
【System Organ Class】	Any grade		Grade3-5	
Preferred Term	発現例数	発現率	発現例数	発現率
【内分泌障害】	10	32.3	1	3.2
甲状腺機能亢進症	4	12.9	1	3.2
甲状腺機能低下症	3	9.7	0	
副腎機能不全	2	6.5	0	
下垂体炎	1	3.2	0	
【臨床検査】	7	22.6	0	
血中甲状腺刺激ホルモン減少	4	12.9	0	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	3.2	0	
血中クレアチニン増加	1	3.2	0	
コルチゾール減少	1	3.2	0	
リンパ球数減少	1	3.2	0	
好中球数減少	1	3.2	0	
白血球数減少	1	3.2	0	
【一般・全身障害および投与部位の状態】	5	16.1	1	3.2
発熱	3	9.7	1	3.2
倦怠感	2	6.5	0	
口渇	1	3.2	0	
【皮膚および皮下組織障害】	3	9.7	0	
そう痒症	2	6.5	0	
湿疹	1	3.2	0	
【血液およびリンパ系障害】	2	6.5	0	
貧血	2	6.5	0	
【呼吸器、胸郭および縦隔障害】	2	6.5	1	3.2
間質性肺疾患	2	6.5	1	3.2
【眼障害】	1	3.2	0	
ぶどう膜炎	1	3.2	0	
【胃腸障害】	1	3.2	0	
腹痛	1	3.2	0	
【肝胆道系障害】	1	3.2	1	3.2
肝機能異常	1	3.2	1	3.2
【代謝および栄養障害】	1	3.2	1	3.2
食欲減退	1	3.2	1	3.2
【神経系障害】	1	3.2	0	
味覚障害	1	3.2	0	

Any AEs were coded by using MedDRA ver 24.1J
［出典 5.3.5.2-1（D014 試験 表 12-6 改変）］

2） Grade 3 以上の有害事象

D014 試験で認められた Grade 3 以上の有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度をそれぞれ表 2.7.4.2-2 及び表 2.7.4.2-3 に示した。

ニボルマブが投与された 31 例の被験者において、Grade 3 以上の有害事象の発現頻度は 29.0%（9 例）、Grade 3 以上の副作用の発現頻度は 12.9%（4 例）であった。

Grade 3 以上の有害事象として、2 例以上に認められた事象はなかった。

Grade 3 以上の副作用として、甲状腺機能亢進症、発熱、間質性肺疾患、肝機能異常及び食欲減退が各 1 例（3.2%）に認められた。

2.7.4.2.1.3 死亡

D014 試験でニボルマブが投与された 31 例の被験者において認められた死亡例は 13 例（41.9%）であり、死亡理由は原病死 12 例（38.7%）及び急性呼吸窮迫症候群 1 例（3.2%）であった。

死亡に至った有害事象として急性呼吸窮迫症候群が 1 例（3.2%）に認められたが、死亡に至った副作用は認められなかった。

2.7.4.2.1.4 その他の重篤な有害事象

D014 試験で認められた重篤な有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度をそれぞれ表 2.7.4.2-4 及び表 2.7.4.2-5 に、重篤な有害事象の一覧表を［5.3.5.2-1 表 12-9］に示した。

ニボルマブが投与された 31 例の被験者において、重篤な有害事象の発現頻度は 19.4%（6 例）、重篤な副作用の発現頻度は 12.9%（4 例）であった。

重篤な有害事象として、2 例以上に認められた事象はなかった。

重篤な副作用として、間質性肺疾患、甲状腺機能亢進症、肝機能異常及び発熱が各 1 例（3.2%）に認められた。間質性肺疾患、甲状腺機能亢進症及び肝機能異常については、ニボルマブとの因果関係は否定されなかった。発熱については、本剤の投与 1 日後に発現していること及び発熱の原因がほかに考えられないため、ニボルマブとの因果関係は否定されなかった。間質性肺疾患（Grade 3）は、ニボルマブの最終投与以降に発現し、ステロイド等で処置され、155 日間持続した時点で軽快であった（なお、総括報告書での追跡期間は 59 日間であり、この時点で軽快）。甲状腺機能亢進症（Grade 3）は、事象発現後もニボルマブの投与継続は可能と判断され、14 日間持続した後に回復した。上述の死亡例において認められた肝機能異常（Grade 4）の発現日の検査値は、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）が 618 U/L、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）が 899 U/L 及び総ビリルビンが 1.8 mg/dL であった。重篤な有害事象に関する報告書（第 3 報：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日作成）では、ステロイド治療を継続した結果、死亡日の AST は 19 U/L、ALT は 37 U/L 及び総ビリ

ルビンは 4.0 mg/dL であり、転帰は軽快とされていた。なお、本試験の固定された臨床試験データ（データカットオフ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）の転帰（未回復）は、治験責任医師により入力ミスであったことが確認されている。発熱（Grade 3）はニボルマブの投与 1 日後に発現し、実施医療機関の医師によりニボルマブの投与継続は可能と判断され、4 日間持続した後に回復した。

表 2.7.4.2-4　重篤な有害事象の SOC・PT 別発現頻度
解析対象集団：SAF

	N = 31			
【System Organ Class】	Any grade		Grade3-5	
Preferred Term	発現例数	発現率	発現例数	発現率
【呼吸器、胸郭および縦隔障害】	2	6.5	2	6.5
急性呼吸窮迫症候群	1	3.2	1	3.2
間質性肺疾患	1	3.2	1	3.2
【内分泌障害】	1	3.2	1	3.2
甲状腺機能亢進症	1	3.2	1	3.2
【胃腸障害】	1	3.2	1	3.2
口内炎	1	3.2	1	3.2
【一般・全身障害および投与部位の状態】	1	3.2	1	3.2
発熱	1	3.2	1	3.2
【肝胆道系障害】	1	3.2	1	3.2
肝機能異常	1	3.2	1	3.2
【良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）】	1	3.2	1	3.2
腫瘍出血	1	3.2	1	3.2
【外科および内科処置】	1	3.2	1	3.2
髄内釘挿入	1	3.2	1	3.2

Any AEs were coded by using MedDRA ver 24.1J
［出典 5.3.5.2-1（D014 試験　表 12-7 改変）］

表 2.7.4.2-5　重篤な副作用の SOC・PT 別発現頻度
解析対象集団：SAF

	N = 31			
【System Organ Class】	Any grade		Grade3-5	
Preferred Term	発現例数	発現率	発現例数	発現率
【内分泌障害】	1	3.2	1	3.2
甲状腺機能亢進症	1	3.2	1	3.2
【一般・全身障害および投与部位の状態】	1	3.2	1	3.2
発熱	1	3.2	1	3.2
【肝胆道系障害】	1	3.2	1	3.2
肝機能異常	1	3.2	1	3.2
【呼吸器、胸郭および縦隔障害】	1	3.2	1	3.2
間質性肺疾患	1	3.2	1	3.2

Any AEs were coded by using MedDRA ver 24.1J
［出典 5.3.5.2-1（D014 試験　表 12-8 改変）］

2.7.4.2.1.5　　その他の重要な有害事象

1）　投与中止に至った有害事象

D014 試験で認められた投与中止に至った有害事象の SOC・PT 別発現頻度を表 2.7.4.2-6 に示した。

ニボルマブが投与された 31 例の被験者において、投与中止に至った有害事象の発現頻度は 6.5%（2 例）であり、投与中止に至った副作用は認められなかった。

投与中止に至った有害事象として、2 例以上に認められた事象はなかった。

表 2.7.4.2-6　投与中止に至った有害事象の SOC・PT 別発現頻度
解析対象集団：SAF

	N = 31			
【System Organ Class】	Any grade		Grade3-5	
Preferred Term	発現例数	発現率	発現例数	発現率
【代謝および栄養障害】	1	3.2	1	3.2
高カルシウム血症	1	3.2	1	3.2
【呼吸器、胸郭および縦隔障害】	1	3.2	1	3.2
急性呼吸窮迫症候群	1	3.2	1	3.2

Any AEs were coded by using MedDRA ver 24.1J
［出典 5.3.5.2-1（D014 試験 項番 43 改変）］

2）　休薬に至った有害事象

D014 試験で認められた休薬に至った有害事象の SOC・PT 別発現頻度を表 2.7.4.2-7 に示した。なお、ニボルマブの減量は許容されていなかった。

ニボルマブが投与された 31 例の被験者において、休薬に至った有害事象の発現頻度は 6.5%（2 例）、休薬に至った副作用の発現頻度は 3.2%（1 例）であった。

休薬に至った有害事象として、2 例以上に認められた事象はなかった。

休薬に至った副作用として、Grade 4 の肝機能異常が 1 例（3.2%）に認められた。

表 2.7.4.2-7　休薬に至った有害事象の SOC・PT 別発現頻度
解析対象集団：SAF

	N = 31			
【System Organ Class】	Any grade		Grade3-5	
Preferred Term	発現例数	発現率	発現例数	発現率
【内分泌障害】	2	6.5	0	
副腎機能不全	1	3.2	0	
甲状腺機能低下症	1	3.2	0	
【血液およびリンパ系障害】	1	3.2	1	3.2
発熱性好中球減少症	1	3.2	0	
汎血球減少症	1	3.2	1	3.2
【心臓障害】	1	3.2	0	
心房細動	1	3.2	0	
【胃腸障害】	1	3.2	1	3.2
便秘	1	3.2	0	
口内炎	1	3.2	1	3.2
【肝胆道系障害】	1	3.2	1	3.2
肝機能異常	1	3.2	1	3.2
【感染症および寄生虫症】	1	3.2	1	3.2
サイトメガロウイルス感染	1	3.2	1	3.2
口腔カンジダ症	1	3.2	0	
尿路感染	1	3.2	1	3.2
細菌感染	1	3.2	0	
【代謝および栄養障害】	1	3.2	1	3.2
低アルブミン血症	1	3.2	1	3.2

Any AEs were coded by using MedDRA ver 24.1J
［出典 5.3.5.2-1（D014 試験 項番 41 改変）］

2.7.4.2.1.6 ニボルマブ単独投与時の安全性プロファイル（上皮系皮膚悪性腫瘍患者と既承認の効能又は効果の患者との比較検討）

ニボルマブ単剤療法の安全性プロファイルについて、上皮系皮膚悪性腫瘍患者と日本でニボルマブが既承認適応のがん腫の患者における差異を検討するため、D014 試験で報告された副作用と既承認適応のがん腫のニボルマブ単独投与の治験（悪性黒色腫：ONO-4538-02 試験、ONO-4538-08 試験、CA209037 試験、CA209066 試験及び ONO-4538-21 試験、非小細胞肺がん：ONO-4538-05 試験、ONO-4538-06 試験、CA209017 試験及び CA209057 試験、古典的ホジキンリンパ腫：ONO-4538-15 試験、CA209205 試験及び NCCH1606 試験、腎細胞がん：ONO-4538-03 試験、頭頚部がん：ONO-4538-11 試験、胃がん：ONO-4538-12 試験、悪性胸膜中皮腫：ONO-4538-41 試験、高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する結腸・直腸がん：CA209142 試験、食道がん：ONO-4538-24 試験及び ONO-4538-43 試験、原発不明がん：NM-K2002 試験、尿路上皮がん：CA209274 試験）で報告された副作用を比較した。上皮系皮膚悪性腫瘍患者で認められた副作用（MedDRA PT）は、全て既承認適応のがん腫で認められている副作用であった。

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

D014 試験で認められた死亡例及び重篤な副作用の詳細は［5.3.5.2-1 表 12-9 重篤な有害事象一覧（詳細な叙述）］に叙述した。

2.7.4.3 臨床検査値の評価

被験者ごとに認められた NCI-CTCAE v4.0 による Grade 判定が可能な臨床検査値の異常変動は有害事象として報告され、その結果は 2.7.4.2 **有害事象**に記述した。被験者ごとの検査値は［5.3.7 患者データ一覧表及び症例一覧表］に示した。

2.7.4.3.1 血液学的検査

Grade 3 以上の有害事象は、貧血及び汎血球減少症が各 1 例（3.2%）に認められた。貧血（Grade 3）は同一被験者において 3 回発現し、1 回目及び 2 回目の貧血は発現日当日に、3 回目の貧血は発現後 8 日目に無処置のまま回復した。汎血球減少症（Grade 4）はフィルグラスチムで処置されたが転帰は未回復のままであった。いずれも治験薬との因果関係は否定された。

2.7.4.3.2 血液生化学的検査

Grade 3 以上の有害事象は、高カルシウム血症、高血糖、低アルブミン血症及び肝機能異常が各 1 例（3.2%）に認められた。高カルシウム血症（Grade 3）及び低アルブミン血症（Grade 3）は薬剤で処置されたが転帰は未回復のままであった。高血糖（Grade 3）については、治験開始前から投与していたシタグリプチンリン酸塩錠を増量することなく回復した。いずれも治験薬との因果関係は否定された。

肝機能異常（Grade 4）は 2.7.4.2.1.4 その他の重篤な有害事象に叙述したとおり、重篤な副作用と判断された。なお、薬剤性肝障害のリスクを評価するため、肝機能異常の基準として以下 a）～e）が定義された［5.3.5.2-1 16.1.9 統計手法に関する文書］。ニボルマブ投与後の最悪値が e）の基準に該当した被験者は認められなかった。

a) ALT 又は AST > 3 ×基準値上限（ULN）、5 × ULN、10 × ULN、20 × ULN
b) 総ビリルビン ＞2 × ULN
c) ALT 又は AST > 3 × ULN かつ前後 1 日以内での総ビリルビン ＞2 × ULN
d) ALT 又は AST > 3 × ULN かつ前後 30 日以内での総ビリルビン ＞2 × ULN
e) ALT 又は AST > 3 × ULN かつ前後 1 日以内での総ビリルビン ＞2 × ULN かつ ALP < 2 × ULN

2.7.4.3.3 その他の臨床検査項目（尿検査、ホルモン検査／免疫学的検査）

尿検査の臨床検査値及びホルモン検査／免疫学的検査の臨床検査値について、臨床的に問題となる変動又は変化は有害事象として報告された。それらの結果は 2.7.4.2 **有害事象**に記述した。

Grade 3 以上の有害事象は甲状腺機能亢進症が 1 例（3.2%）に認められた。甲状腺機能亢進症（Grade 3）は 2.7.4.2.1.4 その他の重篤な有害事象に記載のとおり、重篤な副作用と判断された。

2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

D014 試験では、バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目として、収縮期血圧／拡張期血圧、脈拍数及び体温、体重、胸部 X 線、妊娠検査及び ECOG PS などについてモニタリングされた。

これらの観察項目の結果について、臨床的に問題となる変動又は変化は有害事象として報告された。その結果は 2.7.4.2 **有害事象**に記述した。

Grade 3 以上の有害事象は発熱が 1 例（3.2%）に認められた。発熱は 2.7.4.2.1.4 その他の重篤な有害事象に記載のとおり、重篤な副作用と判断された。

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1 内因性要因・外因性要因

D014 試験でニボルマブが投与された被験者について、性別、年齢、ECOG PS、診断名、病期、原疾患の原発部位、がんに対する治療歴（手術歴、放射線治療歴、抗がん剤治療歴）を層別因子としてサブグループ解析を行った。各サブグループの有害事象及び副作用の発現頻度の要約を表 2.7.4.5-1 に示した。各サブグループに含まれる被験者数が少なく、またサブグループ間の被験者数に偏りがあることから、結果の解釈は困難と考える。

なお、D014 試験においてニボルマブが投与された被験者は全体集団で 31 例であり、ニボルマブが投与された各診断名（組織型）の被験者数は 1 例から 20 例と限られていることから、引き続き製造販売後調査で安全性情報を収集する必要があると考える。

表 2.7.4.5-1　各サブグループの有害事象及び副作用の発現頻度の要約

解析対象集団：SAF

層別因子	水準	項目	N	発現例数	発現率
性別	男性	有害事象	21	20	95.2
		副作用	21	14	66.7
		Grade 3以上の有害事象	21	7	33.3
		Grade 3以上の副作用	21	3	14.3
	女性	有害事象	10	9	90.0
		副作用	10	4	40.0
		Grade 3以上の有害事象	10	2	20.0
		Grade 3以上の副作用	10	1	10.0
年齢	65歳未満	有害事象	11	10	90.9
		副作用	11	7	63.6
		Grade 3以上の有害事象	11	3	27.3
		Grade 3以上の副作用	11	1	9.1
	65歳以上	有害事象	20	19	95.0
		副作用	20	11	55.0
		Grade 3以上の有害事象	20	6	30.0
		Grade 3以上の副作用	20	3	15.0
ECOG PS	0	有害事象	21	19	90.5
		副作用	21	10	47.6
		Grade 3以上の有害事象	21	4	19.0
		Grade 3以上の副作用	21	1	4.8
	1	有害事象	10	10	100.0
		副作用	10	8	80.0
		Grade 3以上の有害事象	10	5	50.0
		Grade 3以上の副作用	10	3	30.0
診断名	有棘細胞癌	有害事象	20	19	95.0
		副作用	20	10	50.0
		Grade 3以上の有害事象	20	5	25.0
		Grade 3以上の副作用	20	1	5.0
	基底細胞癌	有害事象	2	1	50.0
		副作用	2	1	50.0
		Grade 3以上の有害事象	2	0	
		Grade 3以上の副作用	2	0	
	乳房外パジェット病	有害事象	4	4	100.0
		副作用	4	2	50.0
		Grade 3以上の有害事象	4	1	25.0
		Grade 3以上の副作用	4	1	25.0
	汗腺癌	有害事象	1	1	100.0
		副作用	1	1	100.0
		Grade 3以上の有害事象	1	0	
		Grade 3以上の副作用	1	0	
	エクリン汗孔癌	有害事象	3	3	100.0
		副作用	3	3	100.0
		Grade 3以上の有害事象	3	2	66.7
		Grade 3以上の副作用	3	1	33.3
	皮膚粘液癌	有害事象	1	1	100.0
		副作用	1	1	100.0
		Grade 3以上の有害事象	1	1	100.0
		Grade 3以上の副作用	1	1	100.0

表 2.7.4.5-1　各サブグループの有害事象及び副作用の発現頻度の要約（続き 1）

解析対象集団：SAF

層別因子	水準	項目	N	発現例数	発現率
病期(ステージ)分類(登録時)	III期	有害事象	2	2	100.0
		副作用	2	2	100.0
		Grade 3以上の有害事象	2	0	
		Grade 3以上の副作用	2	0	
	IIIb期	有害事象	1	1	100.0
		副作用	1	0	
		Grade 3以上の有害事象	1	0	
		Grade 3以上の副作用	1	0	
	IV期	有害事象	28	26	92.9
		副作用	28	16	57.1
		Grade 3以上の有害事象	28	9	32.1
		Grade 3以上の副作用	28	4	14.3
原発部位①	頭頸部	有害事象	4	4	100.0
		副作用	4	4	100.0
		Grade 3以上の有害事象	4	1	25.0
		Grade 3以上の副作用	4	1	25.0
	胸部	有害事象	2	1	50.0
		副作用	2	1	50.0
		Grade 3以上の有害事象	2	0	
		Grade 3以上の副作用	2	0	
	上肢	有害事象	1	1	100.0
		副作用	1	0	
		Grade 3以上の有害事象	1	1	100.0
		Grade 3以上の副作用	1	0	
	腹部	有害事象	1	1	100.0
		副作用	1	1	100.0
		Grade 3以上の有害事象	1	1	100.0
		Grade 3以上の副作用	1	1	100.0
	臀部	有害事象	3	3	100.0
		副作用	3	1	33.3
		Grade 3以上の有害事象	3	1	33.3
		Grade 3以上の副作用	3	0	
	下肢	有害事象	11	10	90.9
		副作用	11	6	54.5
		Grade 3以上の有害事象	11	3	27.3
		Grade 3以上の副作用	11	1	9.1
	陰部・肛門周囲皮膚	有害事象	6	6	100.0
		副作用	6	3	50.0
		Grade 3以上の有害事象	6	1	16.7
		Grade 3以上の副作用	6	1	16.7
	その他	有害事象	3	3	100.0
		副作用	3	2	66.7
		Grade 3以上の有害事象	3	1	33.3
		Grade 3以上の副作用	3	0	
原発部位②	露光部	有害事象	8	7	87.5
		副作用	8	6	75.0
		Grade 3以上の有害事象	8	3	37.5
		Grade 3以上の副作用	8	2	25.0
	非露光部	有害事象	23	22	95.7
		副作用	23	12	52.2
		Grade 3以上の有害事象	23	6	26.1
		Grade 3以上の副作用	23	2	8.7

表 2.7.4.5-1　各サブグループの有害事象及び副作用の発現頻度の要約（続き 2）

層別因子	水準	項目	N	発現例数	発現率
がんの手術歴	あり	有害事象	25	24	96.0
		副作用	25	16	64.0
		Grade 3以上の有害事象	25	7	28.0
		Grade 3以上の副作用	25	3	12.0
	なし	有害事象	6	5	83.3
		副作用	6	2	33.3
		Grade 3以上の有害事象	6	2	33.3
		Grade 3以上の副作用	6	1	16.7
放射線治療歴	あり	有害事象	14	13	92.9
		副作用	14	7	50.0
		Grade 3以上の有害事象	14	4	28.6
		Grade 3以上の副作用	14	2	14.3
	なし	有害事象	17	16	94.1
		副作用	17	11	64.7
		Grade 3以上の有害事象	17	5	29.4
		Grade 3以上の副作用	17	2	11.8
抗がん剤治療歴	あり	有害事象	7	7	100.0
		副作用	7	3	42.9
		Grade 3以上の有害事象	7	3	42.9
		Grade 3以上の副作用	7	2	28.6
	なし	有害事象	24	22	91.7
		副作用	24	15	62.5
		Grade 3以上の有害事象	24	6	25.0
		Grade 3以上の副作用	24	2	8.3

［出典 5.3.5.2-1（D014 試験 項番 50 改変）］

2.7.4.5.2　　薬物相互作用

既承認適応のがん腫の申請時の提出資料に示したとおり、抗体医薬品であるニボルマブは、チトクロムP450（CYP）や他の薬物代謝酵素に影響しないと推察されるため、併用薬と相互作用しないと考えられた。なお、モノクローナル抗体のうち、サイトカインを変動させるものは、CYP の発現に間接的な影響を及ぼし、結果的に CYP の基質となる薬剤の薬物動態に影響を与え得るとの報告がある [1)]。しかしながら、ニボルマブを 0.3～10 mg/kg の投与量で 3 週間に 1 回反復静脈内持続投与したとき、投与量によらず、いずれのサイトカインにおいてもニボルマブ投与後の明確な変動は認められなかった。このことから、ニボルマブが CYP の発現に間接的な影響を及ぼす可能性は低く、CYP の基質となる薬剤の薬物動態に影響を与える可能性も低いと考えられた。

2.7.4.5.3　　妊娠及び授乳時の使用

日本及び海外の臨床試験では、安全性の観点から妊婦、妊娠する可能性のある女性、授乳婦を治験の対象患者から除外しており、妊娠及び授乳時の使用における安全性について臨床情報は限られている。また、ニボルマブのヒト乳汁中への移行は検討していないが、ヒト免疫グロブリン G（IgG）は乳汁中に移行するため、ニボルマブも移行する可能性がある。

以上を踏まえ、ニボルマブの添付文書では「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」の「9.4 生殖能を有する者」、「9.5 妊婦」及び「9.6 授乳婦」の項において注意喚起している。

2.7.4.5.4 過量投与

ニボルマブに関する重大な過量投与の報告はない。なお、ニボルマブは日本第I相試験（ONO-4538-01 試験）において最大 20 mg/kg の投与経験があるが、用量制限毒性に該当する有害事象は認められなかった。

2.7.4.5.5 薬物乱用

ニボルマブに関する薬物乱用の報告はない。また、ニボルマブはがん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師が患者に静脈内投与する薬剤であり、薬物乱用の可能性は極めて低いと考えられる。

2.7.4.5.6 離脱症状及び反跳現象

ニボルマブに関する離脱症状及び反跳現象の報告はない。

2.7.4.5.7 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

ニボルマブが自動車運転及び機械操作に影響を及ぼす可能性は低いと考え、これらの操作に対する影響を検討する試験は行っていない。ニボルマブ投与時に比較的よく見られる副作用として倦怠感及び疲労があり、D014 試験では倦怠感が報告されている［表 2.7.4.2-3］。倦怠感及び疲労は自動車運転及び機械操作に影響を及ぼす可能性が考えられるため、倦怠感及び疲労を感じた際は自動車運転や機械操作に従事させないように十分注意する必要がある。

2.7.4.6 市販後データ

日本及び海外で得られたニボルマブの市販後安全性情報を、Bristol-Myers Squibb 社による定期的ベネフィット・リスク評価報告（PBRER）［5.3.6-1］及び新医療用医薬品に関する安全性定期報告書［5.3.6-2］ に基づいて以下に示した。

2.7.4.6.1 使用患者数の推計

日本におけるニボルマブの使用患者数について、2014 年 7 月 4 日（日本での製造販売承認）から 2018 年 7 月 3 日までの使用成績調査の登録患者数は 28,422 例であった。また、2018 年 7 月から 2022 年 3 月及び 2022 年 4 月から 2022 年 9 月までの IQVIA のデータから算

出した推定使用患者数を加えると、2022 年 9 月 30 日までの使用患者数は、[redacted]例と推定される。日本以外の全世界におけるニボルマブの使用患者数は、2014 年 12 月 22 日（米国での販売承認）から 2022 年 9 月 30 日までの IQVIA のデータから、[redacted]例と推定される。以上より、日本を含む全世界におけるニボルマブの使用患者数は [redacted]例と推定される（小野薬品工業株式会社及び Bristol-Myers Squibb 社主導の臨床試験、並びに拡大アクセスプログラム／コンパッショネートユースプログラムによる投与患者は除く）。

2.7.4.6.2 市販後に報告された有害事象

市販後に報告されたニボルマブの副作用（SOC 及び PT）について、2022 年 7 月 4 日から 2023 年 1 月 3 日の調査期間の件数及び 2023 年 1 月 3 日までの累積件数を［5.3.6-1 Appendix 3］に示した。なお、重篤な副作用には、個別症例安全性報告（ICSR）の自発的な報告並びに非介入試験及びその他の依頼に基づく非自発的な報告が含まれる（非重篤な副作用は ICSR の自発的な報告のみ）。ICSR の自発的な報告の副作用には、医療従事者、消費者、文献及び規制当局からの報告が含まれる。また、調査期間の副作用情報には、初回報告からの全ての事象に加え、報告期間内に情報入手し、新たに追跡調査対象例に追加された事象も含まれる。

当該調査期間中に、ニボルマブの既知のベネフィット・リスクプロファイルに重大な変化をもたらす新たなリスク及び安全性上の懸念はなく、ニボルマブの安全性プロファイルは、企業中核データシート（CCDS［20[redacted]年[redacted]月[redacted]日付け］）に記載した既知のプロファイル及び過去の PBRER の所見ともおおむね一致していた。

2.7.4.7 参考文献

1） Lee JI, Zhang L, Men AY, Kenna LA, Huang SM. CYP-mediated therapeutic protein-drug interactions: clinical findings, proposed mechanisms and regulatory implications. Clin Pharmacokinet. 2010;49:295-310.

2.7.5 参考文献

小野薬品工業株式会社

2.7.3 臨床的有効性の参考文献

［2.7.3.7］に示した。

2.7.4 臨床的安全性の参考文献

［2.7.4.7］に示した。

2.7.6 個々の試験のまとめ

小野薬品工業株式会社

目次

2.7.6.1 上皮系皮膚悪性腫瘍に対する抗 PD-1 抗体療法の医師主導による多施設共同第 II 相臨床試験（KCTR-D014）（評価資料）.....5
2.7.6.2 付録.....18

表

表 2.7.6-1 臨床試験一覧表.....4
表 2.7.6.1-1 試験方法の概要（D014 試験）.....5
表 2.7.6.1.2-1 被験者の内訳及び解析対象集団（D014 試験）.....8
表 2.7.6.1.2-2 前治療歴の要約（D014 試験）.....9
表 2.7.6.1.2-3 投与回数、投与期間、累積用量及び相対用量強度（D014 試験）.....9
表 2.7.6.1.3-1 有効性の結果の要約（D014 試験）.....10
表 2.7.6.1.3-2 組織型別の有効性の結果の要約（D014 試験）.....12
表 2.7.6.1.3-3 部分集団における ORR の比較（中央判定）（D014 試験）.....13
表 2.7.6.1.4-1 安全性の結果の要約（D014 試験）.....15
表 2.7.6.1.4-2 重篤な副作用が発現した被験者（D014 試験）.....17
表 2.7.6.2.1-1 人口統計学的特性及び観察基準値の要約（D014 試験）.....18

用語及び略号一覧

用語及び略号	英語	日本語
BOR	Best overall response	最良総合効果
CI	Confidence interval	信頼区間
CR	Complete response	完全奏効
CSR	Clinical study report	治験総括報告書
CT	Computed tomography	コンピュータ断層撮影
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
CTLA-4	Cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4	細胞傷害性 T リンパ球抗原 4
DCR	Disease control rate	病態コントロール率
DOR	Duration of response	奏効期間
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸がん臨床研究グループ
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
ICH	International Council for Harmonisation	日米 EU 医薬品規制調和国際会議
KM	Kaplan-Meier	－
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
NCI	National Cancer Institute	米国国立がん研究所
ORR	Objective response rate	奏効率
OS	Overall survival	全生存期間
PFS	Progression-free survival	無増悪生存期間
PD	Progressive disease	進行
PD-1	Programmed cell death-1	－
PD-L1	Programmed cell death-ligand 1	－
PR	Partial response	部分奏効
PS	Performance status	－
PT	Preferred term	基本語
Q4W	Quaque 4 weeks	4 週間間隔
RECIST v1.1	Response evaluation criteria in solid tumor guideline version 1.1	固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン改訂 1.1 版
SAF	Safety set	安全性解析対象集団
SD	Stable disease	安定
SOC	System organ class	器官別大分類
TTR	Time to response	奏効に至るまでの期間
ULN	Upper limit of normal	基準値上限

表 2.7.6-1　臨床試験一覧表

試験の種類 試験番号 （評価／参考）	CSR の添付場所	試験目的	試験デザイン及び対照の種類	被験薬 投与方法 投与経路	対象	被験者数	試験の進行状況／報告書の種類
医師主導・日本第II相試験 KCTR-D014 （評価資料）	5.3.5.2-1	有効性 安全性	非盲検 非対照	ニボルマブ 480 mg、Q4W、静脈内投与	上皮系皮膚悪性腫瘍患者	31 例	継続中 完全な報告書

CSR：治験総括報告書、Q4W：4 週間間隔

2.7.6.1 上皮系皮膚悪性腫瘍に対する抗 PD-1 抗体療法の医師主導による多施設共同第 II 相臨床試験（KCTR-D014）（評価資料）

根治切除不能な進行又は再発の上皮系皮膚悪性腫瘍患者（前治療歴の有無を問わない）を対象に、ニボルマブ単剤療法の有効性及び安全性を評価した KCTR-D014 試験（以下、D014 試験）の試験方法の概要を 2.7.6.1.1 にまとめた。

2.7.6.1.1 試験方法の概要

表 2.7.6.1-1 試験方法の概要（D014 試験）

項目	内容
治験実施計画書標題	上皮系皮膚悪性腫瘍に対する抗 PD-1 抗体療法の医師主導による多施設共同第Ⅱ相臨床試験
治験実施計画書番号	KCTR-D014
治験実施医療機関	慶応義塾大学病院他、計 8 医療機関
公表文献	なし
治験期間*	2019 年 [redacted] 月－20[redacted] 年 [redacted] 月（最初の被験者の同意取得日－データカットオフ日）
開発フェーズ	第Ⅱ相
目的	上皮系皮膚悪性腫瘍（メルケル細胞がんを含む）患者に対するニボルマブの有効性及び安全性について検討する。
試験デザイン	単群、多施設共同、非盲検
治験方法	20 歳以上の根治不能、かつ組織診により進行又は再発の上皮系皮膚悪性腫瘍（有棘細胞がん、基底細胞がん、皮膚付属器がん［乳房外パジェット病、エクリン汗孔がん、汗腺がん、メルケル細胞がん等］及びボウエン病）が確認された患者（前治療歴の有無を問わない）を対象に、ニボルマブ単剤療法の有効性及び安全性について検討した。 本治験は、スクリーニング期、治療期及び後観察期からなる。選択基準を満たし、かつ除外基準に該当せず、治験責任（分担）医師が本治験の対象として適格と判断した被験者に、ニボルマブ 480 mg を Q4W で静脈内投与した。ニボルマブの投薬期間は最大 2 年間とした。 抗腫瘍効果は、固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン改訂 1.1 版（RECIST v1.1）を用いて、投与開始日を起点として 56 日（±14 日）ごとに後治療の開始又は病勢進行が認められるまでのいずれか早い日まで実施した。 ニボルマブによる治療は、RECIST v1.1 による完全奏効（CR）又は進行（PD）と判定されるまで、病勢進行による臨床症状の悪化が認められるまで、許容できない毒性が出現するまで、又は治験実施計画書で規定する中止理由に該当するまで継続した。治験責任（分担）医師が一度目の PD と判定した場合であっても、臨床的有用性が期待され、かつニボルマブに対する忍容性があり、米国東海岸がん臨床研究グループ（ECOG）の performance status（PS）が安定していると判断された被験者についてはニボルマブの投与継続を許容した。 RECIST v1.1 基準に基づきコンピュータ断層撮影（CT）などの画像を基に画像中央判定委員会で判定された抗腫瘍効果から得られた奏効率（ORR）を主要解析に用いた。
被験者数	31 例（計画時：30 例）
対象疾患	上皮系皮膚悪性腫瘍：有棘細胞がん、基底細胞がん、皮膚付属器がん（乳房外パジェット病、毛母がん、悪性増殖性外毛根鞘腫瘍、悪性外毛根鞘腫、脂腺がん、汗腺がん、悪性円柱腫、エクリン汗孔がん、腺様嚢胞がん、皮膚粘液がん、悪性らせん腫、悪性結節性汗腺腫、悪性軟骨様汗管腫、侵襲性指状乳頭状腺がん、乳頭状汗管嚢胞腺がん、乳頭状汗管がん、微小嚢胞付属器がん、汗管腫様がん並びにメルケル細胞がん）及びボウエン病

表 2.7.6.1-1　試験方法の概要（D014 試験）（続き 1）

主な選択基準	1）外科治療及び放射線治療で根治不能であり、組織診により進行又は再発の上皮系皮膚悪性腫瘍であることが確認された 20 歳以上の患者 2）本治験への登録前 14 日以内の画像診断において、RECIST v1.1 で定義される測定可能病変を一つ以上有する（原発巣を除く）患者 3）ECOG PS が 0 又は 1 の患者 4）同意取得時に 90 日以上の生存が見込まれる患者
主な除外基準	1）抗体製剤に対する高度の過敏反応の合併又は既往を有する患者 2）前治療による副作用又は手術療法の影響が残存し、治験責任（分担）医師が被験薬の安全性評価に影響を及ぼすと判断した患者 3）自己免疫疾患の合併又は慢性的もしくは再発性の自己免疫疾患の既往を有する患者 4）重複がんを有する患者 5）画像検査により中枢神経転移を有することが確認された患者 6）本治験への登録前 28 日以内に全身性副腎皮質ホルモン又は免疫抑制剤の投与を受けた患者 7）本治験への登録前 28 日以内にあらゆる抗悪性腫瘍剤（化学療法、分子標的療法、ホルモン療法及び免疫療法など）又は未承認薬の投与を受けた患者 8）抗 programmed cell death-1（PD-1）抗体、抗 programmed cell death-ligand 1（PD-L1）抗体、抗 PD-L2 抗体、抗 CD137 抗体、抗 cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4（CTLA-4）抗体又はその他の T 細胞制御を目的とした抗体療法もしくは薬物療法の前治療歴を有する患者
被験薬の用量及び投与方法及び治療期間	ニボルマブ 480 mg を Q4W で静脈内投与した。なお、ニボルマブの用量の変更は許容しなかった。 RECIST v1.1 による CR 又は PD と判定されるまで、病勢進行による臨床症状の悪化が認められるまで、許容できない毒性が出現するまで、又は治験実施計画書で規定する中止理由に該当するまで投与を継続した。ただし、投与期間は最長で 2 年間とした。
併用療法	同意取得から治療期終了後 28 日までは、以下の治療法を禁止とした。 1）免疫抑制剤 2）副腎皮質ホルモン（外用、関節内投与、鼻腔内投与、点眼又は吸入などの局所投与、あるいは造影剤アレルギー又は有害事象の治療や予防に対する全身投与の一時的使用を除く。また、ニボルマブによる下垂体性副腎不全に対する副腎皮質ホルモンの補充療法についても除く） 3）抗悪性腫瘍剤（化学療法、分子標的療法、ホルモン療法及び免疫療法など） 4）悪性腫瘍に対する手術療法 5）（化学）放射線療法 6）他の未承認薬 7）放射性医薬品（検査及び診断目的での使用を除く） 8）ビスホスホネート製剤及び抗 RANKL 抗体（本治験登録前から同一の用法・用量により継続して投与される場合を除く） 9）移植療法 なお、上記 1）～6）及び 7）については、それぞれ本治験への登録前 28 日以内及び 56 日以内の投与又は実施を禁止とした。
評価基準	<u>有効性の評価項目</u> 1）主要評価項目：ORR（中央判定、RECIST v1.1 基準） 2）副次評価項目：ORR（医師判定、RECIST v1.1 基準）、最良総合効果（BOR、中央及び医師判定）、無増悪生存期間（PFS、中央及び医師判定）、全生存期間（OS）、病勢コントロール率（DCR、中央及び医師判定）、標的病変の変化率、最大変化率、奏効期間（DOR）、奏効に至るまでの期間（TTR）

表 2.7.6.1-1　試験方法の概要（D014 試験）（続き 2）

症例数の設定根拠	上皮系皮膚悪性腫瘍全体における期待奏効率は、参考となるデータがないため、臨床的に有用と判断される 25%を設定した。閾値奏効率は、本治験の対象集団が上皮系皮膚悪性腫瘍症例であるため、比較対照となるのはプラセボ群と想定し、閾値奏効率を 5%に設定した。上皮系皮膚悪性腫瘍全体での期待奏効率 25%、閾値奏効率 5%、有意水準両側 5%の下、検出力を 80%以上とすると、26 例が必要評価対象例数となるため、脱落例を加味して目標組入れ症例数を 30 例とした。
統計的手法	本治験における全ての解析の有意水準については両側 5%、信頼区間（CI）の信頼係数については両側 95%とした。有効性評価については、評価項目間及び時点間の多重性の調整を行わなかった。 1）解析対象集団 ・最大の解析対象集団（FAS） 本治験において、被験薬を投与された被験者を FAS とした。ただし、重大な治験実施計画書違反（同意未取得など）並びに有効性評価に影響を及ぼす選択基準及び除外基準違反が認められた被験者については除外することとした。 ・安全性解析対象集団（SAF） 本治験に登録され、1 回以上被験薬を投与された被験者を解析対象とした。 2）データの取扱い 登録された症例については、治験調整医師及び統計解析責任者が協議した上でその取扱いを決定した。データ集計及び解析時、データの取扱いについては、治験調整医師及び統計解析責任者が協議した上で決定した。 3）被験者背景の解析 各解析対象集団における被験者背景データの分布及び要約統計量を算出した。名義変数及び順序変数については、カテゴリーの頻度及び割合を示した。連続変数については要約統計量を算出した。 4）有効性解析 （1）主要評価項目の解析 本治験の主目的は、腫瘍縮小効果の評価である。帰無仮説は奏効率が閾値奏効率 5%以下とし、対立仮説は期待奏効率 25%超とした。奏効率の両側 95% CI を算出し、その下限が設定した閾値奏効率を上回るかどうかを判定した。 （2）副次評価項目の解析 本治験の主たる解析結果を補足する考察を行う目的で副次評価項目の解析を行った。各評価項目について集計表を作成した。 5）安全性解析 （1）有害事象 治験期間中に記録された全ての有害事象は、MedDRA/J ver.24.1 に基づいてコード化した。有害事象の頻度を集計し、割合の区間推定には 2 項分布の正確な両側 95% CI を算出した。 （2）臨床検査値及びバイタルサイン 連続型の安全性の評価項目については、各時点の実測値及びベースラインからの変化量の要約統計量及び両側 95% CI を計算した。離散型の評価項目については、ベースラインと各時点のクロス表を作成した。

*：試験は継続中であるが、本項ではデータカットオフ日を記載した。

2.7.6.1.2　　治験対象被験者（D014 試験）

1）　被験者の内訳及び解析対象集団

被験者の内訳及び解析対象集団を表 2.7.6.1.2-1 に示した。

本治験では 33 例の被験者から同意取得され、同意取得された 33 例全例が登録された。うち SAF は 31 例であり、FAS も 31 例であった。

表 2.7.6.1.2-1　被験者の内訳及び解析対象集団（D014 試験）

対象	被験者数
同意取得した被験者	33
登録された被験者	33
解析対象集団	
SAF	31
FAS	31
ベースライン及び治験期間中、画像中央判定委員会による腫瘍評価を 1 回以上受けた被験者	31
ベースライン及び治験期間中、医師による腫瘍評価を 1 回以上受けた被験者	31

［出典：5.3.5.2-1（D014 試験　表 10-1 より抜粋）］

2）　人口統計学的及び他の基準値の特性

被験者の人口統計学的特性及び観察基準値の要約を表 2.7.6.2.1-1 に示した。

FAS 31 例の患者背景について、性別は男性が多く（男性 67.7%、女性 32.3%）、年齢（同意取得時）の中央値（最小 - 最大）は 70.0（27 - 83）歳で、70 歳未満の被験者が 15 例（48.4%）であった。

被験者 31 例の診察時の診断名は、有棘細胞がん 64.5%（20 例）、乳房外パジェット病 12.9%（4 例）、エクリン汗孔がん 9.7%（3 例）、基底細胞がん 6.5%（2 例）、並びに汗腺がん及び皮膚粘液がん各 3.2%（1 例）であった。被験者のベースライン時の ECOG PS は、0 が 67.7%（21 例）、1 が 32.3%（10 例）であった。登録時の病期（ステージ）はIV期が 90.3%（28 例）と大部分を占め、III期及びIIIb 期の被験者はそれぞれ 6.5%（2 例）及び 3.2%（1 例）であった。

3）　前治療歴

試験に組み入れられた被験者の前治療歴の要約を表 2.7.6.1.2-2 に示した。

ニボルマブの投与を受けた被験者のうち、登録前に手術療法及び放射線療法による治療歴がある被験者は各 80.6%（25 例）及び 45.2%（14 例）であった。

本治験登録前の抗がん剤治療歴は、なしの被験者が 77.4%（24 例）であった。がんの治療回数は、1 回が 6.5%（2 例）、2 回が 12.9%（4 例）及び 4 回が 3.2%（1 例）であった。

表 2.7.6.1.2-2　前治療歴の要約（D014 試験）

解析対象集団：SAF

がんに対する前治療歴の内容	被験者数, (n [%]), N = 31
手術歴	
なし	6 (19.4)
あり	25 (80.6)
放射線治療歴	
なし	17 (54.8)
あり	14 (45.2)
抗がん剤治療歴	
なし	24 (77.4)
あり	7 (22.6)
がんの治療回数	
0	24 (77.4)
1	2 (6.5)
2	4 (12.9)
3	0
4	1 (3.2)

［出典：5.3.5.2-1（D014 試験　表 11-1 より抜粋）］

4）　全般的な曝露状況

D014 試験における被験薬の投与回数、投与期間、累積用量及び相対用量強度を表 2.7.6.1.2-3 に示した。

投与回数の中央値（最小 - 最大）は、6（1 - 20）回、投与期間の中央値（最小 - 最大）は 165（1 - 533）日であった。累積用量の中央値（最小 - 最大）は、2880（480 - 9600）mg であった。相対用量強度の中央値（最小 - 最大）は 100（75 - 116.7）%であり、87.1%（27 例）が 100%以上 110%未満であった。

表 2.7.6.1.2-3　投与回数、投与期間、累積用量及び相対用量強度（D014 試験）

解析対象集団：SAF

	被験者数, N = 31
投与回数	
平均値（標準偏差）, 回	7.2 (5.2)
中央値（最小 - 最大）, 回	6 (1 - 20)
投与期間	
平均値（標準偏差）, 日	178.5 (146.4)
中央値（最小 - 最大）, 日	165 (1 - 533)
累積用量	
平均値（標準偏差）, mg	3468.4 (2505.5)
中央値（最小 - 最大）, mg	2880 (480 - 9600)
相対用量強度	
平均値（標準偏差）, %	100.49 (6.26)
中央値（最小 - 最大）, %	100 (75 - 116.7)

［出典：5.3.5.2-1（D014 試験　表 11-4 より抜粋）］

2.7.6.1.3 有効性の結果（D014 試験）

上皮系皮膚悪性腫瘍患者におけるニボルマブの有効性を 1）及び 2）に記載し、有効性の結果の要約を表 2.7.6.1.3-1 に示した。

表 2.7.6.1.3-1 有効性の結果の要約（D014 試験）

解析対象集団：FAS

	被験者数, N = 31	
	中央判定	医師判定
ORR [95% CI] (例数)	19.4% [7.5, 37.5] (6/31)	25.8% [11.9, 44.6] (8/31)
BOR		
CR [95% CI] (例数)	0% (0/31)	12.9% [3.63, 29.83] (4/31)
PR [95% CI] (例数)	19.4% [7.45, 37.47] (6/31)	12.9% [3.63, 29.83] (4/31)
SD [95% CI] (例数)	35.5% [19.23 54.63] (11/31)	38.7% [21.85, 57.81] (12/31)
PD [95% CI] (例数)	29% [14.22, 48.04] (9/31)	32.3% [16.68, 51.37] (10/31)
評価不能 (例数)	16.1% [5.45, 33.73] (5/31)	3.2% [0.08, 16.70] (1/31)
DCR 中央値[95% CI] (例数)	54.8% [36.0, 72.7] (17/31)	64.5% [45.4, 80.8] (20/31)
TTR 中央値[95% CI]* (最短 - 最長)	未達[N.A., N.A.] (1.64 - 22.18)	未達[N.A., N.A.] (1.64 - 22.18)
DOR 中央値[95% CI]* (最短 - 最長) 奏効が継続中の被験者 (%)	7.75 カ月[3.71, N.A.] (3.71 - 14.75) 3（50.0%）	未達[5.49, N.A.] (5.59 - 14.75) 7（87.5%）
PFS 中央値[95% CI]* (最短 - 最長)	4.16 カ月[3.52, 5.55] (1.87 - 16.59)	5.52 カ月[2.14, 7.59] (0.66 - 18.17)
OS 中央値[95% CI]* (最短 - 最長)	17.77 カ月[10.48, N.A.] (3.94 - 22.18)	

*：Kaplan-Meier（KM）法により推定した。
PR：部分奏効、SD：安定、N.A.：該当なし

1） 主要評価項目

ORR（中央判定）は、19.4%（6/31 例、95% CI［7.5，37.5］）であり、95% CI の下限値が治験実施計画書で規定した閾値奏効率 5%を上回った。

2） 副次評価項目

中央判定による BOR は、CR が 0%、PR が 19.4%（6/31 例、95% CI［7.45，37.47］）であった。また、DCR は 54.8%（17/31 例、95% CI［36.0，72.7］）であった。TTR 中央値及び DOR 中央値（いずれも中央判定）は、それぞれ未達（最小 - 最大：1.64 - 22.18）カ月及び

7.75（最小 - 最大：3.71 - 14.75）カ月であり、奏効例の 50.0%（3/6 例）にはデータカットオフ日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）までの期間に PD のイベントは発生しなかった。

医師判定による ORR は 25.8%（8/31 例、95% CI［11.9, 44.6］）であった。BOR は、CR が 12.9%（4/31 例、95% CI［3.63, 29.83］）、PR が 12.9%（4/31 例、95% CI［3.63, 29.83］）であった。また、DCR は 64.5%（20/31 例、95% CI［45.4，80.8］）であった。TTR 中央値及び DOR 中央値（いずれも医師判定）は、それぞれ未達（最小 - 最大：1.64 - 22.18）カ月及び未達（最小 - 最大：5.59 - 14.75 カ月）であり、奏効例の 87.5%（7/8 例）にはデータカットオフ日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）までの期間に PD のイベントは発生しなかった。

中央及び医師判定による PFS 中央値（最小 - 最大）は、各 4.16（1.87 - 16.59）カ月及び 5.52（0.66 - 18.17）カ月であった。両判定による PFS の KM 曲線を［5.3.5.2-1 図 11-1］に示した。また、OS 中央値（最小 - 最大）は 17.77（3.94 - 22.18）カ月であった。OS の KM 曲線を［5.3.5.2-1 図 11-2］に示した。

ニボルマブの上皮系皮膚悪性腫瘍に対する有効性として、時点ごとに計測した標的病変の腫瘍最小径和のベースラインからの変化率を Spider プロット（中央及び医師判定）として［5.3.5.2-1 図 11-5］に示した。また、ベースラインから最終観察時までの標的病変の腫瘍最小径和の変化率の最大値を Waterfall プロット（中央及び医師判定）として［5.3.5.2-1 図 11-6］に示した。

3） 組織型別の有効性

D014 試験では種々の組織型を含む上皮系皮膚悪性腫瘍を対象としたため、皮膚がんの系統別分類により、本治験において最も症例数が多く、全組入れ症例数の約 65%を占めた有棘細胞がん及びその他の組織型に層別化して有効性を解析し、その結果を表 2.7.6.1.3-2 に示した。有効性の解析は、上述の 1）及び 2）の全ての項目について実施したが、組織型別の解析は、主要評価項目、並びに副次評価項目のうち ORR、BOR、DCR 及び DOR についてのみ示した。組織型別の全ての有効性評価項目の結果については［2.7.3］を参照のこと。

中央判定において、有棘細胞がん及びその他の組織型でニボルマブ単剤投与による奏効が認められた。ORR（中央判定）は、有棘細胞がん 20.0%（4/20 例、95% CI［5.7, 43.7］）及びその他の組織型 18.2%（2/11 例、95% CI［2.3, 51.8］）であった。医師判定の結果については表 2.7.6.1.3-2 を参照のこと。

表 2.7.6.1.3-2　組織型別の有効性の結果の要約（D014 試験）

解析対象集団：FAS

	被験者数, N = 31, n（%）			
	中央判定		医師判定	
	有棘細胞がん (n = 20)	その他の組織型 (n = 11)	有棘細胞がん (n = 20)	その他の組織型 (n = 11)
ORR [95% CI] (例数, n/N)	20.0% [5.7, 43.7] (4/20)	18.2% [2.3, 51.8] (2/11)	30.0% [11.9, 54.3] (6/20)	18.2% [2.3, 51.8] (2/11)
BOR				
CR [95% CI] (例数, n/N)	0%	0%	10% [1.23, 31.70] (2/20)	18.2% [2.28, 51.78] (2/11)
PR [95% CI] (例数, n/N)	20% [5.73, 43.66] (4/20)	18.2% [2.28, 51.78] (2/11)	20% [5.73, 43.66] (4/20)	0%
SD [95% CI] (例数, n/N)	35% [15.39, 59.22] (7/20)	36.4% [10.93, 69.21] (4/11)	30% [11.89, 54.28] (6/20)	54.5% [23.38, 83.25] (6/11)
PD [95% CI] (例数, n/N)	20% [5.73, 43.66] (4/20)	45.5% [16.75, 76.62] (5/11)	35% [15.39, 59.22] (7/20)	27.3% [6.02, 60.97] (3/11)
評価不能 [95% CI] (例数, n/N)	25% [8.66, 49.10] (5/20)	0%	5% [0.13, 24.87] (1/20)	0%
DCR 中央値[95% CI] (例数, n/N)	55.0% [31.5, 76.9] (11/20)	54.5% [23.4, 83.3] (6/11)	60.0% [36.1,80.9] (12/20)	72.7% [39.0, 94.0] (8/11)
DOR 中央値[95% CI] (最短 - 最長 奏効継続中被験者 n	7.75 カ月 [3.71, N.A.] (3.71 - 10.84) 2	未達 [3.81, N.A.] (3.81 - 14.75) 1	未達 [5.49, N.A.] (5.59 - 14.72) 5	未達 [5.75, N.A.] (5.75 - 14.752) 2

［出典：5.3.5.2-1（D014 試験　表 11-6、表 11-7、表 11-10 及び表 11-11 より抜粋）］

4）　部分集団における有効性

主要評価項目である ORR（中央判定）に対して、性別、年齢、ECOG PS、診断（組織型）、病期、原疾患の原発部位及び前治療歴で層別化して有効性を解析し、その結果を表 2.7.6.1.3-3 に示した。

奏効率（中央判定）のサブグループ間の推定値に 10%以上の差があった層別因子は年齢［>中央値：26.7%（4/15 例）、≤中央値：12.5%（2/16 例）］、ECOG PS［PS 0：23.8%（5/21 例）、PS 1：10.0%（1/10 例）］、ステージ［III：0%（0/2 例）、IIIb：0%（0/1 例）、IV：21.4%（6/28 例）］、原疾患の原発部位［頭頂部：25.0%（1/4 例）、胸部：50.0%（1/2 例、上肢：100.0%（1/1 例）、腹部：0%（0/1 例）、臀部：0%（0/3 例）、下肢：9.1%（1/11 例）、陰部・肛門周囲皮膚：16.7%（1/6 例）、その他：33.3%（1/3 例）］、がんに対する手術歴［あり：24.0%（6/25 例）、なし：0%（0/6 例）］及び抗がん剤治療歴［あり：0%（0/7 例）、なし：25.0%（6/24 例）］であった。

表 2.7.6.1.3-3　部分集団における ORR の比較（中央判定）（D014 試験）

解析対象集団：FAS

層別因子	水準	N	ORR [95% CI] (例数, n/N)
性別	男性	21	19.0% [5.45, 41.91] (4/21)
	女性	10	20.0% [2.52, 55.61] (2/10)
年齢	>中央値	15	26.7% [7.79, 55.10] (4/15)
	≤中央値	16	12.5% [1.55, 38.35] (2/16)
ECOG PS	0	21	23.8% [8.22, 47.17] (5/21)
	1	10	10.0% [0.25, 44.50] (1/10)
組織型	有棘細胞がん	20	20.0% [5.73, 43.66] (4/20)
	その他の組織型	11	18.2% [2.28, 51.78] (2/11)
ステージ	III	2	0%
	IIIb	1	0%
	IV	28	21.4% [8.30, 40.95] (6/28)
原疾患の原発部位	頭頂部	4	25.0% [0.63, 80.59] (1/4)
(診断時)	胸部	2	50.0% [1.26, 98.74] (1/2)
	上肢	1	100.0% [2.50, 100.00] (1/1)
	腹部	1	0%
	臀部	3	0%
	下肢	11	9.1% [0.23, 41.28] (1/11)
	陰部・肛門周囲皮膚	6	16.7% [0.42, 64.12] (1/6)
	その他	3	33.3% [0.84, 90.57] (1/3)
がんに対する前治療歴			
手術歴	あり	25	24.0% [9.36, 45.13] (6/25)
	なし	6	0%
放射線治療歴	あり	14	21.4% [4.66, 50.80] (3/14)
	なし	17	17.6% [3.80, 43.43] (3/17)
抗がん剤治療歴	あり	7	0%
	なし	24	25.0% [9.77, 46.71] (6/24)

［出典：5.3.5.2-1（D014 試験　表 11-15 より抜粋）］

2.7.6.1.4 安全性の結果（D014 試験）

有害事象名は、日米 EU 医薬品規制調和国際会議（ICH）国際医薬用語集（MedDRA）ver. 24.1J に従い基本語（PT）に読み替え、器官別大分類（SOC）による分類を行った。有害事象の Grade は、米国国立がん研究所（National Cancer Institute［NCI］）有害事象共通用語規準（Common Terminology Criteria for Adverse Events［CTCAE］）ver. 4.0 を用いて判定した。有害事象の集計は、被験薬の初回投与から治療期終了後 28 日までに発現した事象を対象とした。

2.7.6.1.4.1 安全性の結果の要約

安全性の結果の要約を表 2.7.6.1.4-1 に示した。なお、全ての重篤な有害事象・副作用、全ての Grade 3 以上の有害事象・副作用、全ての投与中止に至った有害事象・副作用、全ての休薬に至った有害事象・副作用及び全ての有害事象・副作用の SOC・PT 別発現頻度については［2.7.4］に記載した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日のデータカットオフ時点で、ニボルマブが投与された 31 例中、死亡した被験者は 41.9%（13 例）であった。死亡理由は現病死（12 例、38.7%）及び急性呼吸窮迫症候群（死亡に至った有害事象）1 例であった。

重篤な有害事象及び副作用はそれぞれ 19.4%（6 例）及び 12.9%（4 例）で発現した。2 例以上の被験者で発現した重篤な有害事象又は副作用は認められなかった。

Grade 3 以上の有害事象及び副作用はそれぞれ 29.0%（9 例）及び 12.9%（4 例）で発現した。2 例以上の被験者で発現した Grade 3 以上の有害事象又は副作用は認められなかった。

投与中止に至った有害事象は 6.5%（2 例）で発現したが、投与中止に至った副作用は認められなかった。2 例以上の被験者で発現した投与中止に至った有害事象は認められなかった。

休薬に至った有害事象及び副作用はそれぞれ 6.5%（2 例）及び 3.2%（1 例）で発現した。2 例以上の被験者で発現した休薬に至った有害事象は認められなかった。

有害事象及び副作用はそれぞれ 93.5%（29 例）及び 58.1%（18 例）で発現した。3 例以上の被験者で発現した有害事象は、発熱 22.6%（7 例）、甲状腺機能低下症及び副腎機能不全各 16.1%（5 例）、甲状腺機能亢進症、血中甲状腺刺激ホルモン減少、そう痒症、便秘及び貧血各 12.9%（4 例）、並びに倦怠感、湿疹、悪心及び不眠症各 9.7%（3 例）であった。このうち、甲状腺機能亢進症及び血中甲状腺刺激ホルモン減少各 4 例、発熱及び甲状腺機能低下症各 3 例、倦怠感、副腎機能不全、そう痒症及び貧血各 2 例、並びに湿疹 1 例は被験薬による副作用と判定された。

表 2.7.6.1.4-1　安全性の結果の要約（D014 試験）
解析対象集団：SAF

		被験者数(%), N = 31
死亡		
死亡例数		13 (41.9)
死亡理由		
現病死		12 (38.7)
有害事象		1 (3.2%)
副作用		0
重篤な有害事象		6 (19.4%)
Grade 3 以上の有害事象		9 (29.0%)
投与中止に至った有害事象		2 (6.5%)
休薬に至った有害事象		2 (6.5%)
全ての有害事象		29 (93.5%)
発現頻度が 10%以上の有害事象	Any Grade	Grade 3 以上
発熱	7 (22.6%)	1 (3.2%)
甲状腺機能低下症	5 (16.1%)	0
副腎機能不全	5 (16.1%)	0
甲状腺機能亢進症	4 (12.9%)	1 (3.2%)
血中甲状腺刺激ホルモン減少	4 (12.9%)	0
そう痒症	4 (12.9%)	0
便秘	4 (12.9%)	0
貧血	4 (12.9%)	1 (3.2%)
重篤な副作用		4 (12.9%)
Grade 3 以上の副作用		4 (12.9%)
投与中止に至った副作用		0
休薬に至った副作用		1 (3.2%)
全ての副作用		18 (58.1%)
発現頻度が 10%以上の副作用	Any Grade	Grade 3 以上
甲状腺機能亢進症	4 (12.9%)	1 (3.2%)
血中甲状腺刺激ホルモン減少	4 (12.9%)	0

2.7.6.1.4.2　死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象の叙述

1）　死亡の叙述

データカットオフ時点で、ニボルマブを投与された 31 例中、死亡した被験者は 13 例（41.9%）であった。死亡例の死因の内訳については表 2.7.6.1.4-1 に記載した。被験薬の副作用による死亡例は認められなかった。

被験薬との因果関係が否定された有害事象による死亡例の 1 例の経緯を以下に詳述した。

被験者識別コード：NMSC-[redacted]（7[redacted]歳、男性）

被験薬投与開始後 64 日の被験薬投与前の検査にて、被験薬の免疫介在性有害事象と考えられる肝機能障害（Grade 4）の発現が確認された。本事象に対してプレドニンを漸増して治療されたが、効果が不十分であったため免疫抑制剤が追加投与された。その結果、肝逸脱酵

素は基準値範囲内に低下し、改善を認めたが、その間に肝障害に伴う低アルブミン血症から胸腹水貯留が認められた。大量ステロイド及び免疫抑制剤による免疫抑制状態から日和見感染を発症し、更にCMV感染も確認されたため抗生剤及び抗CMV化学療法剤が投与された。抗生剤及び抗 CMV 化学療法剤の投与により汎血球減少による敗血症が発現し、全身管理が困難となった。実施医療機関の医師の見解は、Grade 4 の肝障害によるアルブミンの消費と経口摂取不良による胸腹水貯溜を背景に、肝障害の治療に用いたステロイド及び免疫抑制剤投与に起因した敗血症による急性呼吸窮迫症候群（被験薬との因果関係なし）の進行による死亡であった。

2)　その他の重篤な有害事象の叙述

治療期終了後 28 日以内に発現した重篤な有害事象及び副作用はそれぞれ 19.4%（6 例）及び 12.9%（4 例）で報告された。重篤な副作用が発現した 4 例の経緯の詳細を以下に叙述するとともに一覧を表 2.7.6.1.4-2 に示した。

被験者識別コード：NMSC-[redacted]（7[redacted] 歳、男性）
重篤な副作用：発熱
被験薬投与翌日に発症し、被験薬以外の原因が見つからなかったため因果関係ありと判断された。本有害事象自体は重篤と判断されなかったが、慎重を期して入院延長となった。本事象は発現後 3 日に回復した。

被験者識別コード：NMSC-[redacted]（7[redacted] 歳、男性）
重篤な副作用：肝機能異常
本被験者の経過の詳細については、死亡の叙述の項に記載した。

被験者識別コード：NMSC-[redacted]（6[redacted] 歳、男性）
重篤な副作用：間質性肺疾患
比較的発現率の高い既知の有害事象であり、肺炎が肺転移巣を取り囲む典型的な像が確認されたため、被験薬との因果関係ありと判断された。自覚症状は認められなかったが、Grade 1 からの経過観察で明らかな増悪傾向が認められ、入院の上ステロイド導入が必要と考え、重篤と判断された。本事象については、継続治療が必要であり、完全回復は見込めないが、転帰は発現後 58 日で軽快とされた。

被験者識別コード：NMSC-[redacted]（7[redacted]歳、女性）

重篤な副作用：甲状腺機能亢進症

悪心（Grade 3）による摂食困難により補液入院となり、入院時の精査において甲状腺炎（Grade 3）と判断された。本事象は被験薬による免疫介在性有害事象によるものと判断され、悪心も甲状腺炎に起因するものとして矛盾しないため因果関係ありと判断された。甲状腺機能亢進症（Grade 3）については、末梢血中フリーT3 及びフリーT4 の高値、TSH の低値及び CT での甲状腺びまん性腫大より診断された。高度の症状を伴ったため、Grade 3 と判断され、経過観察が行われ、事象発現後 13 日で回復した。

表 2.7.6.1.4-2　重篤な副作用が発現した被験者（D014 試験）

被験者識別コード	重篤な副作用
NMSC-[redacted]	発熱
NMSC-[redacted]	肝機能異常
NMSC-[redacted]	間質性肺疾患
NMSC-[redacted]	甲状腺機能亢進症

1）ニボルマブの投与開始から治療期終了後 28 日以内に発現した重篤な副作用を抽出した。
2）MedDRA ver. 24.1J、NCI CTCAE ver. 4.0
［出典：5.3.5.2-1、表 12-9 より抜粋］

2.7.6.1.5　結論

有効性

- 主要評価項目の ORR（中央判定）の 95% CI の下限 7.5%が閾値奏効率の 5%を超えて統計仮説が満たされたことから、有効性が示された。

安全性

- 本治験における副作用の発現率はニボルマブの添付文書に記載の発現率に比べ高かったが、添付文書から予想された有害事象が発現した。また、本治験で発現した重篤な副作用である肝機能異常、間質性肺疾患及び甲状腺機能亢進症は、添付文書に記載の重大な副作用であった。

以上より、ニボルマブは上皮系皮膚悪性腫瘍患者に対し、抗腫瘍効果による治療効果が期待でき、かつ忍容可能な薬剤であることから、新たな治療選択肢の一つになり得ると考えた。

2.7.6.2 付録

2.7.6.2.1 被験者の人口統計学的特性及び観察基準値の要約

表 2.7.6.2.1-1 人口統計学的特性及び観察基準値の要約（D014 試験）

解析対象集団：FAS

	被験者数 (n [%]), N = 31
性別	
女性	10 (32.3)
男性	21 (67.7)
年齢 (同意取得時)	
平均値	66.3
標準偏差	13.0
最小値	27
中央値	70.0
最大値	83
年齢 (同意取得時)	
≥20, <30	1 (3.2)
≥30, <40	0
≥40, <50	2 (6.5)
≥50, <60	5 (16.1)
≥60, <70	7 (22.6)
≥70, <80	13 (41.9)
≥80, <90	3 (9.7)
身長 (cm)	
平均値	163.49
標準偏差	9.05
最小値	143.3
中央値	165.50
最大値	179.0
体重 (kg)	
平均値	64.27
標準偏差	13.76
最小値	41.4
中央値	64.00
最大値	93.6
既往歴	
なし	16 (51.6)
あり	15 (48.4)
合併症	
なし	0
あり	31 (100)
診断名	
エクリン汗孔がん	3 (9.7)
汗腺がん	1 (3.2)
基底細胞がん	2 (6.5)
乳房外パジェット病	4 (12.9)
皮膚粘液がん	1 (3.2)
有棘細胞がん	20 (64.5)
メルケル細胞がん	0

表 2.7.6.2.1-1　人口統計学的特性及び観察基準値の要約（D014 試験）（続き 1）
解析対象集団（FAS）

	被験者数 (n [%]), N = 31
原発部位	
その他	3 (9.7)
陰部・肛門周囲皮膚	6 (19.4)
下肢	11 (35.5)
胸部	2 (6.5)
上肢	1 (3.2)
頭頸部	4 (12.9)
腹部	1 (3.2)
臀部	3 (9.7)
抗がん剤治療歴	
なし	24 (77.4)
あり	7 (22.6)
ECOG PS	
0	21 (67.7)
1	10 (32.3)
TNM 分類 (登録時)	
T1N0M1	1 (3.2)
T1N1M1	1 (3.2)
T2N1M1	1 (3.2)
T2N2M0	3 (9.7)
T2N2M1	10 (32.3)
T2N3M0	1 (3.2)
T2N3M1	1 (3.2)
T3N0M1	1 (3.2)
T3N1M0	2 (6.5)
T3N1M1	3 (9.7)
T3N2M0	1 (3.2)
T3N2M1	2 (6.5)
T3N3M1	1 (3.2)
T4N0M1	1 (3.2)
TXN0M1	1 (3.2)
TXN1M1	1 (3.2)
病期 (ステージ）分類 (登録時)	
ステージIII	2 (6.5)
ステージIIIb	1 (3.2)
ステージIV	28 (90.3)
がんに対する前治療歴	
手術歴	
なし	6 (19.4%)
あり	25 (80.6%)
放射線治療歴	
なし	17 (54.8%)
あり	14 (45.2%)
抗がん剤治療歴	
なし	24 (77.4%)
あり	7 (22.6%)
がんの治療回数	
0 回	24 (77.4%)
1 回	2 (6.5%)
2 回	4 (12.9%)
3 回	0
4 回	1 (3.2%)

［出典：5.3.5.2-1（D014 試験　表 11-1 及び表 11-2 より抜粋）］